

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

Estudio de factores pronósticos en el tratamiento de la carcinomatosis mucinosa peritoneal de origen apendicular mediante citorreducción y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Enrique Burgos de la Obra

Directores

**José Luis García Sabrido
Wenceslao Vásquez Jiménez**

Madrid, 2017

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS EN EL
TRATAMIENTO DE LA CARCINOMATOSIS
MUCINOSA PERITONEAL DE ORIGEN
APENDICULAR MEDIANTE CITORREDUCCIÓN
Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL
HIPERTÉRMICA (HIPEC)**

TESIS DOCTORAL

Enrique Burgos de la Obra

Madrid 2015

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS EN EL
TRATAMIENTO DE LA CARCINOMATOSIS
MUCINOSA PERITONEAL DE ORIGEN
APENDICULAR MEDIANTE CITORREDUCCIÓN
Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL
HIPERTÉRMICA (HIPEC)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

Enrique Burgos de la Obra

Directores:

Prof. José Luis García Sabrido

Dr. Wenceslao Vásquez Jiménez

Madrid, 2015

Directores de Tesis:

- Prof. José Luis García Sabrido

Profesor Titular de Cirugía Facultad de Medicina Universidad
Complutense de Madrid.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

- Dr. Wenceslao Vásquez Jiménez

Médico Adjunto Cirugía General III Hospital General
Universitario Gregorio Marañón.

“Nada es veneno, todo es veneno:
la diferencia está en la dosis”

Theophrastus Bombastus von Hohenheim (Paracelso)

Alquimista y médico suizo, siglo XV

AGRADECIMIENTOS

A Nui, mi tempestuosa, cálida e inteligente novia, fuente de inspiración, aliento, locura, bondad y refugio por apoyarme incondicionalmente desde mis comienzos como proyecto de cirujano, por las horas de espera y retraso, por su comprensión ante mi esfuerzo, por su sinceridad sin paliativos, por su sonrisa reconfortante; formas parte de este recorrido y mis éxitos también son los tuyos.

A mis padres por el esfuerzo de educar a un niño revoltoso e inquieto, por su paciencia, su permanente transmisión de confianza, valores y buen humor, por estimular mi espíritu de descubrir, cuestionar y explorar.

A mis maestros y directores de tesis, el Prof. García Sabrido y el Dr. Vásquez Jiménez por impulsar este proyecto que tan complejo parecía en sus inicios, por su consejo sabio desde la experiencia, por alentar mi curiosidad por el método científico, por inculcarme el rigor como principio de toda investigación. Desde su amplio conocimiento de la oncología quirúrgica y su excepcional visión global del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal han sabido dirigir y corregir el curso de este trabajo con rigurosidad, entusiasmo y dedicación; ha sido un privilegio ser guiado por ellos en el difícil campo de la investigación médico-quirúrgica.

A mis mentores en el arte de la cirugía durante mis años como residente, en especial al Dr. González Bayón, al Dr. López Baena y al Dr. Medina grandes personas y cirujanos de los que tanto he aprendido, por su autoexigencia, su cuidado por el detalle, su sentido de la responsabilidad, aplomo y criterio durante el difícil acto de cambiar el curso de la historia de una enfermedad mediante el acto quirúrgico. Ahora todos esos valores forman parte de mi bagaje como especialista, seréis siempre un ejemplo para mí.

A José María Bellón, nuestro estadístico de confianza, por la estrecha supervisión de nuestros análisis, por su infinita paciencia al aconsejarme con los detalles y gráficos, por su disponibilidad.

A mis compañeros residentes durante mis años de formación, de los cuales he aprendido grandes lecciones; muchas horas hemos compartido no siempre en las mejores condiciones físicas y siempre hemos sabido respetarnos, apoyarnos en los malos momentos y también disfrutar juntos de nuestros pequeños éxitos profesionales. Mención especial al Dr. Pedro Álvarez de Sierra que desde el primer día me enseñó el valor del trato cercano, la búsqueda de la excelencia y la importancia de los pequeños detalles quirúrgicos, hoy gran amigo y ejemplo de dedicación.

A los integrantes de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, en especial al Departamento de Cirugía por su labor docente, por estimular a los futuros investigadores a hacerse preguntas y buscar cómo responderlas.

Y por último a los pacientes, por la confianza que depositan en nosotros, por su afecto, por su paciencia ante la adversidad; nuestro compromiso con ellos es firme y es la razón de todo nuestro esfuerzo.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ASA - Sistema de clasificación del riesgo anestésico de la Asociación Americana de Anestesiólogos, en inglés American Society of Anesthesiologists

CA19.9 - Antígeno Carbohidrato 19-9

CA125 - Antígeno del Cáncer 125

CC - Compleción de Citorreducción, en inglés Completeness of Cytoreduction

CEA - Antígeno Carcinoembrionario

CMP - Carcinomatosis Mucínica Peritoneal

CMPOA - Carcinomatosis Mucínica Peritoneal de Origen Apendicular

CR - Citorreducción

CTCAE - Criterios Comunes para la Evaluación de Eventos Adversos, en inglés Common Terminology Criteria for Adverse Events

DE - Desviación Estándar

DPAM - Adenomucinosi Peritoneal Difusa, en inglés Disseminated Peritoneal Adenomucinosi

EPIC - Quimioterapia Intraperitoneal Postoperatoria Precoz, en inglés, Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy

FOLFOX - Régimen quimioterápico que contiene Leucovorin/Ácido Folínico, 5-Fluorouracilo y Oxaliplatino

HIPEC - Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica, en inglés Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy

K-RAS - Oncogén Kirsten Rat Sarcoma

LAMN - Neoplasia Mucínica Apendicular de Bajo Grado, en inglés Low-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm

LS - Puntuación de Lesión, en inglés Lesión Score

OMS - Organización Mundial de la Salud

PCI - Índice de Carcinomatosis Peritoneal, en inglés Peritoneal Carcinomatosis Index

PET - Tomografía por Emisión de Positrones, en inglés Positron Emission Tomography

PM - Peso Molecular

PMCA - Carcinomatosis Peritoneal Mucínica en inglés Peritoneal Mucinous Carcinomatosis

PMP - Pseudomyxoma Peritonei

PS - Estado Clínico o Estado de Desempeño, en inglés Performance Status

PSDSS - Clasificación de Severidad de la Enfermedad de Superficie Peritoneal, en inglés Peritoneal Surface Disease Severity Score

PSS - Puntuación de Cirugía Previa, en inglés Prior Surgical Score

P53 - Gen supresor de tumores codificante de proteína 53

QT - Quimioterapia

QTIP - Quimioterapia Intraperitoneal

RM - Resonancia Magnética

RIQ - Rango Intercuartílico,

RT - Radioterapia

SEMCHE - Acrónimo de la clasificación pronóstica propuesta en este trabajo: Síntomas, Estado físico preoperatorio, Marcadores tumorales preoperatorios Ca19.9 y CA125, Citorreducción, Histología y Extensión de la enfermedad peritoneal

TAC - Tomografía Axial Computerizada

UCI - Unidad de Cuidados Intensivos

UH - Unidades Hounsfield

VEGF - Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, en inglés Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR-2 - Receptor de Factor de Crecimiento Endotelial vascular tipo 2, en inglés Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Type 2

5-FU - 5-Fluorouracilo

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	15
2. INTRODUCCIÓN	39
2.1. NEOPLASIAS DE ORIGEN APENDICULAR.....	41
2.1.1. TIPOS DE TUMORES DE ORIGEN APENDICULAR	41
2.1.2. CONTROVERSIA EN LA HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN PERITONEAL DE LOS TUMORES MUCINOSOS DE ORIGEN APENDICULAR	42
2.1.3. CONCEPTO DE PSEUDOMYXOMA PERITONEI.....	51
2.2. FISIOPATOGENESIS E HISTORIA NATURAL DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN APENDICULAR.....	53
2.2.1. PERITONEO Y CAVIDAD PERITONEAL	53
2.2.2. DISEMINACIÓN, IMPLANTACIÓN TUMORAL, HISTORIA NATURAL Y SINTOMATOLOGÍA	54
2.3. DIAGNÓSTICO	59
2.3.1. PRUEBAS DE IMAGEN	59
2.3.2. LAPAROSCOPIA	62
2.4. TRATAMIENTOS CONVENCIONALES.....	62
2.4.1. TRATAMIENTOS PALIATIVOS	63
2.4.2. CITORREDUCCIÓN VOLUMÉTRICA (DEBULKING).....	63
2.4.3. QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA	65

2.5. TRATAMIENTO MEDIANTE CITORREDUCCIÓN Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL.....	66
2.5.1. SELECCIÓN DE PACIENTES	66
2.5.2. CITORREDUCCIÓN	70
2.5.3. QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL.....	74
2.5.4. MORBIMORTALIDAD	79
2.6. PRONÓSTICO	82
2.6.1. FACTORES PRONÓSTICOS	82
2.6.2. CLASIFICACIONES PRONÓSTICAS	91
3. JUSTIFICACIÓN	95
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	99
5. MATERIALES Y MÉTODOS	103
5.1. ÁMBITO.....	105
5.2. PERÍODO DE ESTUDIO.....	105
5.3. POBLACIÓN.....	105
5.4. MUESTRA	105
5.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	106
5.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	106
5.7. DISEÑO DEL ESTUDIO	106
5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	108
5.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	112

6. RESULTADOS.....	115
6.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	117
6.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS	117
6.1.2. MARCADORES TUMORALES PREOPERATORIOS	119
6.1.3. DATOS DEL TUMOR.....	120
6.1.4. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	121
6.1.5. QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL.....	123
6.1.6. MORBILIDAD ASOCIADA A LOS PROCEDIMIENTOS.....	125
6.1.7. RECIDIVA	127
6.1.8. MORTALIDAD	127
6.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	127
6.2.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL	127
6.2.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	128
6.2.3. FACTORES PRONÓSTICOS	129
6.2.4. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA PROPUESTA “SEMCHE”	150
7. DISCUSIÓN.....	153
7.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	155
7.1.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL	155
7.1.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	156
7.2. MORBIMORTALIDAD.....	158

7.3. FACTORES PRONÓSTICOS	161
7.3.1. ESTADO FÍSICO Y SÍNTOMAS PREOPERATORIOS	161
7.3.2. CIRUGÍA PREVIA	164
7.3.3. QUIMIOTERAPIA PREVIA	165
7.3.4. GRADO HISTOLÓGICO, PRESENCIA DE CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO Y AFECTACIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS	167
7.3.5. EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD	170
7.3.6. GRADO DE CITORREDUCCIÓN	172
7.3.7. TÉCNICA Y TIPO DE CITOSTÁTICO INTRAPERITONEAL.....	174
7.3.8. MARCADORES TUMORALES PREOPERATORIOS	176
7.3.9. NÚMERO DE PROCEDIMIENTOS POR PACIENTE	182
7.3.10. CURVA DE APRENDIZAJE	183
7.4. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA PROPUESTA	
(“SEMCHÉ”)	185
8. CONCLUSIONES.....	191
9. BIBLIOGRAFÍA.....	195
10. ANEXOS	223

RESUMEN

1.1. CASTELLANO

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias apendiculares son poco frecuentes, suponen el 0,4% de los tumores gastrointestinales, presentan una incidencia de 0,12 casos por 100.000 habitantes-año y cuentan con un amplio espectro histológico. Los tumores epiteliales mucinosos de origen apendicular son característicamente muy proclives a la diseminación por vía peritoneal dando lugar a la denominada Carcinomatosis Mucínica Peritoneal de Origen Apendicular (CMPOA), objeto de estudio de este trabajo.

Desde las primeras descripciones histológicas ha existido un intenso debate en cuanto a su nomenclatura que persiste hasta nuestros días, además, existen distintas clasificaciones histológicas con mayor o menor aceptación que han dificultado la estandarización de los términos en torno a la CMPOA. En la actualidad sigue pendiente la creación de una clasificación de consenso universalmente aplicable.

La historia natural de la CMPOA se caracteriza por la liberación de moco y células tumorales epiteliales libres desde el apéndice a la cavidad peritoneal, éstas se van a diseminar al resto de la cavidad siguiendo caminos predefinidos según el “fenómeno de redistribución” descrito por Sugarbaker, depositándose con mayor probabilidad en lugares específicos como son los diafragmas, el omento mayor, la región ileocecal, el rectosigma y la pelvis.

Inicialmente el paciente se mantendrá asintomático o con sintomatología limitada, sin embargo con el avance de la enfermedad, el material mucinoso abarcará toda la cavidad peritoneal conduciendo a un estado de caquexia y obstrucción intestinal. El método diagnóstico de elección de la CMPOA es el TC con contraste iv.

Los tratamientos convencionales de esta enfermedad se han basado en tratamientos paliativos (observación y seguimiento o realización de lavados peritoneales y paracentesis repetidas destinadas a eliminar el material mucinoso) o bien en una estrategia de citorreducción volumétrica (“debulking”) destinada a la eliminación de la máxima cantidad de enfermedad tumoral en cada cirugía sin poder eliminar los restos tumorales microscópicos. Esto supone que la recidiva peritoneal sea muy frecuente, precisando por tanto de intervenciones quirúrgicas repetidas.

La quimioterapia sistémica ha mostrado un beneficio muy limitado de forma aislada pudiendo tener un papel paliativo. Actualmente está en estudio el posible papel de la QT neoadyuvante para neoplasias de alto grado.

En los últimos años se está abriendo paso una nueva estrategia de tratamiento que combina una cirugía de citorreducción (CR) que incluye resecciones viscerales y peritonectomías, destinada a conseguir la resección completa de toda la enfermedad maligna macroscópicamente visible intensificada con el uso de Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC en inglés) destinada a conseguir altas concentraciones de citostático a temperatura de 41-43° directamente en la cavidad peritoneal permitiendo así eliminar el residuo microscópico responsable de las sucesivas recidivas.

Para medir la extensión de la enfermedad peritoneal en la intervención quirúrgica, se emplea el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI) y para evaluar el éxito de la citorreducción, la Complección de Citorreducción (CC), considerada óptima si residuo es menor a 0,25cm (CC0-CC1).

Actualmente en el tratamiento de esta enfermedad existen factores pronósticos bien establecidos como el grado histológico del tumor, la extensión de la enfermedad y el

grado de citorreducción obtenido en la cirugía; sin embargo, la importancia pronóstica de otros muchos factores como los antecedentes y la situación preoperatoria del paciente, la afectación linfática y la presencia de células en anillo de sello, el tipo de citostático a emplear, los marcadores preoperatorios o la curva de aprendizaje no está bien aclarada en la literatura

En el contexto de la carcinomatosis peritoneal las clasificaciones pronósticas más aceptadas son las empleadas en carcinomatosis de origen colorrectal. Destaca la clasificación de Verwaal basada en la ubicación del tumor primario, su grado de diferenciación, la presencia de células en anillo de sello y la extensión peritoneal de la enfermedad que divide a los pacientes en 3 grupos pronósticos y la clasificación PSDSS descrita por Pelz basada en la presencia preoperatoria de síntomas, la histología del tumor y la extensión de la enfermedad que divide a los pacientes en 4 grupos pronósticos PSDS I, II, III y IV; esta clasificación ha sido validada por multitud de estudios. Actualmente no existe una clasificación validada para la Carcinomatosis Mucinoso Peritoneal de Origen Apéndice (CMPOA) tratada mediante CR y HIPEC.

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento clásico de la CMPOA basado en citorreducciones volumétricas no elimina la enfermedad microscópica responsable de las sucesivas recidivas mientras que el tratamiento mediante CR y HIPEC actúa tanto sobre la enfermedad macroscópica como sobre las células tumorales residuales; sin embargo este enfoque terapéutico aún no es universalmente aceptado.

El papel de los distintos factores clínicos, histológicos y bioquímicos en el pronóstico de la CMPOA no está bien clarificado y no existe una clasificación pronóstica validada para

su tratamiento mediante CR y HIPEC. Su uso podría influir en la selección de pacientes y en la toma de decisiones.

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón, es uno de los centros de experiencia reconocida para el tratamiento de esta enfermedad permitiéndonos llevar a cabo este estudio.

HIPÓTESIS

El tratamiento de la Carcinomatosis Mucinoso Peritoneal de Origen Apendicular mediante Citorreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica es eficaz en términos de supervivencia, permitiendo alcanzar la curación de esta enfermedad.

El tratamiento de la Carcinomatosis Mucinoso Peritoneal de Origen Apendicular mediante Citorreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica es seguro en términos de morbilidad y mortalidad.

La supervivencia global se puede predecir basándose en criterios clínicos, histológicos, bioquímicos y en función de los hallazgos intraoperatorios.

OBJETIVOS

OBJETIVOS PRIMARIOS

Estudiar la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de Carcinomatosis Mucinoso Peritoneal de Origen Apendicular tratados con Citorreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica y evaluar la morbimortalidad de este procedimiento.

Estudiar el impacto pronóstico de los distintos parámetros clínicos, histológicos bioquímicos y de los hallazgos intraoperatorios en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de estos pacientes así como establecer una clasificación pronóstica con aplicabilidad clínica basada en los resultados obtenidos y la evidencia disponible en la literatura.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Estudiar la relación entre elevación de marcadores tumorales preoperatorios con extensión de la enfermedad intrabdominal y grado de diferenciación del tumor. Determinar la importancia de la curva de aprendizaje del procedimiento en cuanto a morbilidad, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un estudio observacional analítico, retrospectivo, de cohortes no aleatorizado con 84 pacientes con diagnóstico clínico y patológico de CMPOA que fueron sometidos a 112 procedimientos de CR y HIPEC en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid durante el periodo comprendido entre enero del 2000 y junio de 2014.

Se ha estudiado la importancia de los distintos factores pronósticos en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad mediante el método de Kaplan-Meier estudiando las diferencias mediante log rank. Se ha evaluado la posible relación entre niveles Ca125 y Ca19.9 y enfermedad intrabdominal extensa o grado histológico desfavorable mediante el test de Chi cuadrado. Para determinar la importancia de curva de aprendizaje se han comparado dos periodos de experiencia (2000-2007, 2008-2014).

Mediante estudio multivariante se ha estudiado del peso relativo de los distintos factores pronósticos en cuanto a supervivencia global.

Para elaborar nuestra clasificación pronóstica (SEMCHE) para CMPOA se revisaron los factores pronósticos ya establecidos en la literatura así como las clasificaciones pronósticas en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal con especial atención a la clasificación PSDSS de Pelz para carcinomatosis colorrectal, adicionalmente se incluyeron factores pronósticos con significación estadística en nuestro análisis univariante: Presencia preoperatoria de síntomas, estado clínico preoperatorio y marcadores tumorales Ca125 y Ca19.9.

Para la obtención de las distintas puntuaciones para cada factor se tuvo en cuenta la evidencia disponible combinada con peso de los factores en nuestro estudio multivariante.

RESULTADOS

La supervivencia global al año, a 5 años y a 10 años fue de 83,99%, 80,47% y 74,28%.

La supervivencia libre de enfermedad al año y a 5 años fue de 82,67% y 50,25%.

Se objetivaron complicaciones en el 64,3% de los procedimientos, presentándose complicaciones graves (CTCAE v4 III-V) en un 33,9% de los procedimientos, dichas complicaciones se presentaron a menudo combinadas en un mismo paciente. La mortalidad perioperatoria fue del 3,57% (3 pacientes).

En supervivencia global se objetivaron diferencias significativas en relación a los factores: estado físico preoperatorio, presencia de síntomas preoperatorios (no/leves/graves), administración de QT previa, presencia de células de anillo de sello,

extensión de la enfermedad medida como PCI, grado de citorreducción, primera CR y HIPEC frente a sucesivas y niveles elevados de CA125.

En supervivencia global se objetivaron claras tendencias en relación a los factores: grado histológico, elevación de Ca19.9

En supervivencia libre de enfermedad objetivaron diferencias significativas en relación a los factores: síntomas preoperatorios, grado histológico, extensión de la enfermedad medida como PCI, primera CR y HIPEC frente a sucesivas y niveles elevados de CA19.9.

En cuanto a los objetivos secundarios se detectó asociación significativa entre elevación Ca19.9 y enfermedad extensa ($PCI > 20$) así como una tendencia favorable a mayor SG y menor morbilidad a favor de experiencia acumulada sobre la curva de aprendizaje.

La clasificación pronóstica propuesta se aplicó a los pacientes de nuestro estudio observando cómo efectivamente se obtienen 3 grupos de riesgo (SEMCHE I, II y III) con diferencias significativas en supervivencia global entre los mismos.

DISCUSIÓN

La supervivencia global a 5 años de nuestra serie es superior al 80%; estos resultados se asemejan a los mejores datos publicados con cifras superiores a la media de los estudios. En supervivencia libre de enfermedad nuestros resultados (más de 50% de SLE a 5 años) también son consistentes con los de la literatura actual lo que permite confirmar que estamos en los estándares más altos de tratamiento mediante CR y HIPEC.

La morbilidad grave (CTCAE v4 III-V) de nuestra serie es de un 33,9%, con una mortalidad perioperatoria del 3,57%, Estos datos, similares a los disponibles en la literatura (morbilidad grave de 27-40%, mortalidad menor al 5%), permiten considerar

que la CR y HIPEC pese a estar gravada con una no desdeñable morbilidad es un tratamiento seguro, con una mortalidad postoperatoria comparable a la de otros procedimientos de cirugía mayor sobre el sistema digestivo como la esofagectomía o duodenopancreatectomía cefálica o hepatectomía mayor por cáncer.

En nuestra experiencia, tanto el estado físico preoperatorio medido mediante “performance status” como, sobre todo, la presencia preoperatoria de síntomas merecen una especial atención en el pronóstico de la CMPOA que hasta el momento la literatura no les ha otorgado. En este trabajo los hemos considerado parámetros muy importantes en la construcción de la clasificación pronóstica.

La literatura publicada hasta el momento muestra datos contradictorios al respecto de la importancia pronóstica de la cirugía previa, en nuestro trabajo no hemos encontrado relación significativa entre cirugías previas extensas y menor supervivencia global.

Nuestros resultados y los de la literatura coinciden en encontrar una menor supervivencia global en aquellos pacientes que recibieron QT previa a la CR y HIPEC, en probable relación con las secuelas por toxicidad propias de ese tipo de terapia y sobre todo con el considerable retraso que implica de cara al inicio del tratamiento radical.

En consonancia con la literatura nuestra experiencia confirma la importancia pronóstica del grado histológico del tumor, la presencia de células en anillo de sello, la extensión de la enfermedad peritoneal medida como PCI y la consecución de una citorreducción óptima (CC0-CC1). Este último factor es también dependiente de la destreza y experiencia del cirujano lo que da una explicación a los mejores resultados obtenidos en centros de referencia frente a centros con bajo volumen de pacientes con CMPOA.

En la evidencia disponible y en nuestro estudio no se objetiva beneficio entre el uso de un quimioterápico intraperitoneal frente a otro (mitomicina C/oxaliplatino) ni tampoco

ventajas en la administración de los citostáticos mediante quimioterapia postoperatoria precoz (EPIC).

Los marcadores tumorales preoperatorios pueden tener una importante implicación en el pronóstico de los pacientes con CMPOA tratados mediante CR y HIPEC pudiendo ser herramientas útiles en la toma de decisiones clínicas. Su estudio en la CMPOA está en auge en estos momentos. Los marcadores más relacionados con el pronóstico en la evidencia actual así como en nuestros resultados son el Ca125 y Ca19.9, motivo por el cual se han incluido en la clasificación pronóstica propuesta.

Hemos encontrado relación entre niveles de Ca19.9 elevados con mayor extensión de enfermedad ($PCI > 20$) algo que, hasta donde sabemos, no está descrito en la literatura.

La razonable supervivencia global obtenida por repetidos procedimientos de CR y HIPEC, permite ofrecer este tratamiento a los pacientes que presenten una recidiva peritoneal.

En relación a la importancia de la curva de aprendizaje nuestros resultados muestran una tendencia en la línea de los resultados de la literatura en la que mayor experiencia de un centro en el tratamiento radical de la CMPOA implica mejores resultados en términos de morbilidad y supervivencia; creemos además que esta experiencia no solo atañe a la habilidad técnica necesaria para afrontar procedimientos de considerable complejidad como el tratamiento mediante CR y HIPEC sino que también resulta fundamental la adecuada selección de pacientes.

En el momento actual no existe una clasificación pronóstica sencilla y validada para los pacientes con CMPOA tratados mediante CR y HIPEC. Una vez obtenidos los resultados creemos que la clasificación propuesta “SEMCHE” es novedosa, aplicable y clínicamente

útil pudiendo ayudar en la toma de decisiones. Como toda nueva clasificación debe de ser validada por nuevos estudios que corroboren su utilidad.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento de la Carcinomatosis Mucinoso Peritoneal de Origen Apendicular (CMPOA) mediante Citorreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (CR y HIPEC) es eficaz en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.
2. El tratamiento de la Carcinomatosis Mucinoso Peritoneal de Origen Apendicular (CMPOA) mediante Citorreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (CR y HIPEC) es seguro en términos de morbilidad en relación a otros procedimientos de cirugía mayor sobre el sistema digestivo.
3. La presencia preoperatoria de sintomatología de gravedad en pacientes con CMPOA es un marcador de mal pronóstico en términos de supervivencia global.
4. La elevación preoperatoria de CA125 y Ca19.9 en pacientes con CMPOA se relaciona con peor supervivencia global y peor supervivencia libre de enfermedad.
5. La clasificación pronóstica propuesta (SEMCHE) basada en factores clínicos, histológicos, bioquímicos y de la propia intervención quirúrgica, permite predecir la supervivencia global de los pacientes con CMPOA tratados mediante CR y HIPEC pudiendo ser un elemento discriminatorio en la toma de decisiones.
6. La elevación preoperatoria de Ca19.9 en el contexto de la CMPOA se relaciona con enfermedad peritoneal extensa, medida como PCI>20.

7. La experiencia acumulada sobre la curva de aprendizaje en la realización de procedimientos de CR y HIPEC tiende a disminuir la incidencia de complicaciones postoperatorias y aumentar la supervivencia global.

1.2. INGLÉS

INTRODUCTION

The appendiceal neoplasms are rare, accounting for 0.4% of gastrointestinal tumors, their incidence is estimated in 0.12 cases per 100,000 inhabitants-year and they can present a broad histological spectrum. Epithelial mucinous tumors of appendiceal origin are characteristically very prone to spread throughout the peritoneum resulting in the so-called Peritoneal Mucinous Carcinomatosis of Appendiceal Origin, subject of study of this document.

Since the first histological descriptions, there has been intense debate about their nomenclature that persists to this day, and there are different histological classifications with varying degrees of acceptance that have hindered the standardization of terms. Currently, the creation of a universally applicable consensus classification is still pending.

Natural history of peritoneal mucinous carcinomatosis is characterized by the release of mucus and epithelial tumor cells from the appendix to the peritoneal cavity, these cells will spread to the rest of the cavity following predefined paths as described by Sugarbaker's redistribution phenomenon. The tumor deposits will take place with a particular likelihood at specific locations such as diaphragms, greater omentum, ileocecal region, rectosigmoid or pelvis.

Initially the patient will remain asymptomatic or will report limited symptoms, however, with disease progression tumor deposits and mucin produced will fill the entire peritoneal cavity leading to cachexia and intestinal obstruction. The diagnostic method of choice for peritoneal mucinous carcinomatosis from appendiceal origin is the CT scan with intravenous contrast.

Conventional treatments for this disease have been based on palliation (watchful waiting or repeated paracentesis and peritoneal washings to eliminate mucinous material) or on a debulking strategy which pursues the elimination of the maximum amount of tumor in every surgical operation; however, these surgeries will be unable to eliminate microscopic remaining tumor. This means the peritoneal recurrence will be very frequent therefore needing repeated surgical operations.

Systemic chemotherapy alone has shown very limited benefit but may have a palliative role in peritoneal mucinous carcinomatosis. Currently, the possible role of neoadjuvant QT for high-grade tumors is under study.

In recent years, a new treatment strategy has emerged combining cytoreductive surgery (CR) which includes visceral resections and peritonectomies, aimed to achieve complete resection of all grossly visible malignant disease, intensified with the use of Hyperthermic Intraoperative Chemotherapy (HIPEC) aimed to obtain high concentrations of cytostatic drugs at a temperature of 41-43° directly in the peritoneal cavity allowing elimination of microscopic residue responsible for successive recurrences.

The tool used for measuring the extent of malignant disease within the peritoneum is the Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) whereas the Completeness of Cytoreduction score (CC) will measure the success in eliminating the macroscopic disease. This cytoreduction will be considered optimal if residue remaining is absent or less than 0,25cm (CC0-CC1).

Currently, in the treatment of Peritoneal Mucinous Carcinomatosis of Appendiceal Origin some prognostic factors such as histological tumor grade, extent of disease and completeness of cytoreduction have been well established; however prognostic importance of other factors such as personal background and preoperative condition of the patient, lymph node involvement, presence of signet ring cells, type of cytostatic drug

used, preoperative tumor markers or learning curve importance is not well clarified in the literature.

In the context of peritoneal carcinomatosis the most accepted prognostic classifications are used in carcinomatosis of colorectal origin. Verwaal's classification was based on location of primary tumor, histologic tumor grade, presence of signet ring cells and tumor extension; it divides patients into three prognostic groups. Pelz's classification, called PSDSS was based on preoperative symptomatology, tumor histology and extent of disease; it divides patients into four prognostic PSDS groups (PSDS I, II, III and IV); this classification has been validated by several studies. Currently there is no validated prognostic classification for peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin treated by CR and HIPEC.

JUSTIFICATION

Classical treatment for peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin based on debulking is not able to eliminate microscopic disease responsible for successive recurrences whereas treatment with CR and HIPEC acts both on gross disease and on residual tumor cells; however, this therapeutic approach is still not universally accepted.

The role of the different clinical, biochemical and histological prognostic factors in peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin is not well clarified and there is no validated prognostic classification for its treatment with CR and HIPEC. Its use could influence patient selection and decision-making.

Gregorio Marañón University General Hospital, is one of the centers with recognized expertise in treating this disease allowing us to conduct this study.

HYPOTHESIS

Treatment of peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is effective in terms of survival, enabling to cure the disease.

Treatment of peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is safe in terms of morbidity and mortality.

Overall survival can be predicted based on intraoperative findings as well as clinical, biochemical and histological factors.

OBJECTIVES

PRIMARY OBJECTIVES

To study overall survival and disease-free survival in patients diagnosed with peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and to evaluate the morbimortality of the procedure.

To study the prognostic impact of intraoperative findings and clinical, biochemical and histological factors on overall survival and disease-free survival in these patients, establishing a prognostic classification with clinical applicability based on the results obtained and available evidence in literature.

SECONDARY OBJECTIVES

To study the relationship between elevated preoperative tumor markers and extensive intra-abdominal disease or unfavorable tumor histology. To determine learning curve importance in terms of morbidity, overall survival and disease-free survival.

MATERIALS AND METHODS

An observational retrospective cohort nonrandomized study was conducted with 84 patients with clinical and pathological diagnosis of peritoneal mucinous carcinomatosis from appendiceal origin who underwent 112 procedures of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at the Gregorio Marañón University General Hospital during the period from January 2000 to June 2014.

We studied the importance of different prognostic factors in overall survival and disease-free survival using Kaplan-Meier and log rank test. We assessed the possible relationship between elevation of Ca125 or CA19.9 and extensive intraabdominal disease or unfavorable histological grade using Chi-square test. To evaluate the importance of learning curve we compared two periods of experience (2000-2007, 2008-2014). The relative weight of the different prognostic factors in overall survival was studied using a multivariate analysis.

In order to develop our prognostic classification we took into account well established prognostic factors in available literature as well as well established prognostic classifications in treatment of carcinomatosis with special attention to Pelz's PSDSS classification for colorectal carcinomatosis. Additionally, statistically significant prognostic factors in our univariate analysis were included in the proposed

classification: preoperative symptoms presence, preoperative clinical status and tumor markers levels (CA19.9 and Ca125).

To obtain the scores assigned to each factor we took into account available evidence in literature combined with the weight of the prognostic factors in our multivariate analysis.

RESULTS

One-year overall survival (OS) was 83,99% five-year and ten-year OS was 80,47% and 74,28%. One-year disease-free survival was 82,67% , five-year OS was 50,25%.

Postoperative complications took place in 64,3% of the procedure whereas severe complications (CTCAE v4 III-V) took place in 33,9% of the procedures, those complications were often presented combined. Perioperative mortality was 3,57% (3 patients).

Significant differences in overall survival were observed in relation to the factors: preoperative performance status, presence of preoperative symptoms (absent/mild/severe), prior chemotherapy administration, presence of signet ring cells, extent of disease measured as PCI, degree of cytoreduction achieved , elevated levels of CA125 and comparison between first CR and HIPEC vs successive CR and HIPEC.

Clear trends in overall survival were observed in relation to: Histologic grade, elevated Ca19.9:

Significant differences in disease-free survival were observed in relation to the factors: presence of preoperative symptoms, histological grade, extent of disease measured as PCI, elevated levels of Ca19.9, and comparison between first CR and HIPEC vs successive CR and HIPEC.

Concerning secondary objectives we found significant association between elevated Ca19.9 and extensive disease (PCI> 20) and a favorable trend to higher OS as well as less morbidity in favor of accumulated experience over the learning curve.

The proposed prognostic classification was applied to all the patients in our study dividing them in 3 risk groups (SEMCHE I, II and III), finding significant differences in overall survival among them.

DISCUSSION

Five-year overall survival in our patients is greater than 80%; these results are similar to the best published data with better figures than the average. Disease-free survival in our results (five-year SLE over 50%) are consistent with the results found in current literature confirming that we are within the highest standards of treatment with CR and HIPEC.

Severe morbidity (CTCAE v4 III-V) in our series was 33,9%, with a perioperative mortality of 3,57%. These data, similar to those available in the literature (27-40% severe morbidity, less than 5% mortality), support the idea that, despite being associated with a non-negligible morbidity, CR and HIPEC is a safe treatment, with morbidity and mortality comparable to morbimortality present in other major surgical procedures involving digestive system such as esophagectomy or duodenopancreatectomy.

In our experience, both preoperative performance status and especially presence of preoperative symptoms, deserve particular attention in prognosis of peritoneal mucinous carcinomatosis that literature has still not investigated. Therefore we have considered them very important parameters in the construction of the prognostic classification.

Literature published to date show contradictory data about the prognostic importance of previously performed surgery, we did not find a significant relationship between extensive previous surgery and worse overall survival.

Our results and literature agree to find lower overall survival in patients that have received QT previously to CR and HIPEC, this might probably be related to therapy toxicity and especially considerable delay in starting radical treatment.

Our experience, which is consistent with the available data in literature, confirms the prognostic importance of tumor histologic grade, presence of signet ring cells, extent of peritoneal disease measured by PCI and achievement of optimal cytoreduction (CC0-CC1). The latter factor is dependent on the skill and experience of the surgeon giving an explanation for the best results found in referral centers versus centers with low volume of patients with peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin.

In our study and in available literature no benefit is found when using one type of chemotherapy or another (mitomycin C / oxaliplatin). No advantages were found in administering cytostatic drugs by early postoperative chemotherapy (EPIC).

Preoperative tumor markers can have a significant involvement in the prognosis of patients treated with CR and HIPEC and can be useful tools in clinical decision making. The study of their importance is currently on the rise. Preoperative markers which are more associated with prognosis based on current evidence as well as on our findings are CA125 and Ca19-9, therefore we decide to include them in the prognostic classification.

We found a significant relationship between elevated levels Ca19.9 and extensive intrabdominal disease (PCI > 20) which, to our knowledge, is a finding not described in literature.

Reasonable overall survival obtained by repeated CR and HIPEC procedures, allows us to offer this treatment to patients who develop peritoneal recurrence.

Our results concerning learning curve show a trend in line with results of available literature in which the more experienced a center is in radical treatment of carcinomatosis, the better results in terms of morbidity and survival are obtained; we also believe that this experience not only concerns the necessary technical ability to confront considerable complexity procedures such as treatment with CR and HIPEC but it is also essential to conduct proper patient selection.

To date there is no simple, validated prognostic classification for patients with appendiceal mucinous carcinomatosis treated by cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. After obtaining this results we believe that proposed classification "SEMCHE" is a novel, applicable and clinically useful classification and may help in clinical decision-makings. As any new classification it must be validated by further studies supporting its utility.

CONCLUSIONS

1. Treatment of peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CR and HIPEC) is effective in terms of overall survival and disease-free survival.
2. Treatment of peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is safe in terms of morbidity and mortality with figures similar to other major surgical procedures involving the digestive system.

3. Presence of severe preoperative symptoms in patients with peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin is a marker of poor prognosis in terms of overall survival.
4. Elevated preoperative CA125 and Ca19.9 in patients with CMPOA relate to worse overall survival and worse disease-free survival
5. The proposed prognostic classification proposal based on clinical, biochemical, histological and surgical findings (SEMCHE) is able to predict overall survival of patients with peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin treated with CR and HIPEC and may be a discriminatory element in decision-making.
6. Preoperative elevation of Ca19.9 in the context of peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin relates to extensive peritoneal disease, measured as PCI > 20.
7. Accumulated experience over learning curve in performing CR and HIPEC procedures tends to decrease the incidence of postoperative complications and increase overall survival.

INTRODUCCIÓN

2.1. NEOPLASIAS DE ORIGEN APENDICULAR

2.1.1. TIPOS DE TUMORES DE ORIGEN APENDICULAR

Los tumores de origen apendicular son poco frecuentes, representan aproximadamente el 0,4% de los tumores gastrointestinales y por lo general se encuentran de forma incidental en aproximadamente el 1% de las apendicectomías (1) estimándose una incidencia de 0,12 casos por 100.000 habitantes por año (2).

A pesar de su poca frecuencia en la población existe un amplio espectro de tipos histológicos (Tabla 1). El abanico incluye desde tumoraciones de origen benigno como el quiste de retención, la hiperplasia vellositaria o el cistoadenoma, hasta tumores muy poco frecuentes como el linfoma no Hodgkin, ganglioneuroma o feocromocitoma (3).

Tumores/lesiones benignas	Tumores malignos estirpe no epitelial	Tumores malignos estirpe epitelial
Quistes de retención	Tumores carcinoides	Adenocarcinoma
Hiperplasia vellosa	Linfoma	Tumores epiteliales de bajo grado
Adenomas/cistoadenomas	Feocromocitomas	Carcinoma primario de células en anillo de sello
	Tumores secundarios metastásicos	Carcinoma indiferenciado

Tabla 1: Clasificación de los tumores apendiculares

Destacan en frecuencia los tumores carcinoides como estirpe más común representando aproximadamente el 66% de los casos. Estas neoplasias son frecuentemente halladas de forma incidental tras realizar una apendicectomía simple por sospecha de apendicitis aguda y generalmente conllevan buen pronóstico a largo plazo (3).

Los tumores de malignos de estirpe epitelial representan el 30% de los tumores apendiculares; dentro de éstos destaca el comportamiento de los tumores epiteliales mucinosos de origen apendicular pues característicamente son muy proclives a la

diseminación por vía peritoneal llegando a extenderse por esta vía hasta en un 20% de los casos (4).

Este trabajo se centra en los tumores epiteliales de tipo mucinoso (en negrita en la Tabla 1) con diseminación a la cavidad abdominal dando lugar a la denominada Carcinomatosis Mucinoso Peritoneal de Origen Apendicular (en adelante CMPOA), la cual presenta unas peculiaridades histológicas, clínicas y pronósticas que la diferencian de otros tipos de carcinomatosis peritoneal. Es importante destacar que desde las primeras descripciones ha existido una importante controversia en cuanto a su nomenclatura y clasificación histológica que ha dificultado la estandarización de los términos en torno a la CMPOA.

2.1.2. CONTROVERSIA EN LA HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN PERITONEAL DE LOS TUMORES MUCINOSOS DE ORIGEN APENDICULAR

La extensión a la cavidad peritoneal de los tumores de origen apendicular se produce principalmente a partir de neoplasias apendiculares epiteliales mucinosas, sin embargo la clasificación y los distintos subtipos de éstas han sido y siguen siendo fuente de debate.

Estos tumores epiteliales pueden estar confinados a la mucosa, en cuyo caso a menudo se clasifican como adenomas, pero también pueden penetrar profundamente en la pared del apéndice y atravesarla para difundir a la cavidad peritoneal, dando lugar a una situación de carcinomatosis peritoneal, cuyo origen y clasificación también siguen siendo controvertidos (Tabla 2 y 3).



Figs. 1 y 2: Ejemplos de tumores mucinosos apendiculares

2.1.2.1. Controversia en la clasificación y nomenclatura de los tumores apendiculares epiteliales

En 1940, Woodruff y McDonald (5) clasifican los tumores mucinosos quísticos del apéndice en mucocelos benignos y en adenocarcinoma grado 1; para ellos solo estos últimos podían asociarse a extensión peritoneal, sin embargo, hoy en día a partir de sus imágenes y descripciones los tumores etiquetados como adenocarcinoma serían considerados más bien como displasias de bajo grado (4).

En los años 1960 y 1970, comenzaron a aparecer dudas sobre si estos tumores debían considerarse verdaderamente malignos ya que aquellos tumores confinados al apéndice podían curarse con una apendicectomía simple. Paulatinamente fueron reclasificados como cistoadenomas mucinosos o adenomas vellosos del apéndice de acuerdo con la nomenclatura para pólipos adenomatosos colorrectales, incluyendo incluso a aquellos tumores con extensión peritoneal (6-8). Esto generó la polémica de cómo clasificar adecuadamente este tipo tumores cuando se ha producido una siembra de epitelio mucinoso neoplásico a la cavidad peritoneal puesto que esta extensión peritoneal a la larga propiciaba el fallecimiento de los pacientes por obstrucción intestinal.

El debate continúa hoy y enfrenta a los patólogos que opinan que esta situación de

afectación peritoneal se origina en una ruptura de un adenoma apendicular que produce una siembra de epitelio adenomatoso (9,10) frente a quienes insisten en que la presencia de epitelio proliferando fuera del apéndice debe relacionarse inequívocamente con el término adenocarcinoma peritoneal y que, por tanto, estos tumores primarios del apéndice son adenocarcinomas invasivos (11,12). La cuestión de si estos tumores son adenomas que se rompen o carcinomas invasivos no es fácil de responder (Tabla 3).

Es común a todos estos tumores la sustitución de la mucosa apendicular normal por una proliferación epitelial mucinosa (Figura 3). Con frecuencia, la pared del apéndice se vuelve cada vez más fibrótica y hialinizada (Figura 4) y el apéndice puede transformarse en un quiste fibroso revestido por epitelio mucinoso neoplásico atenuado.

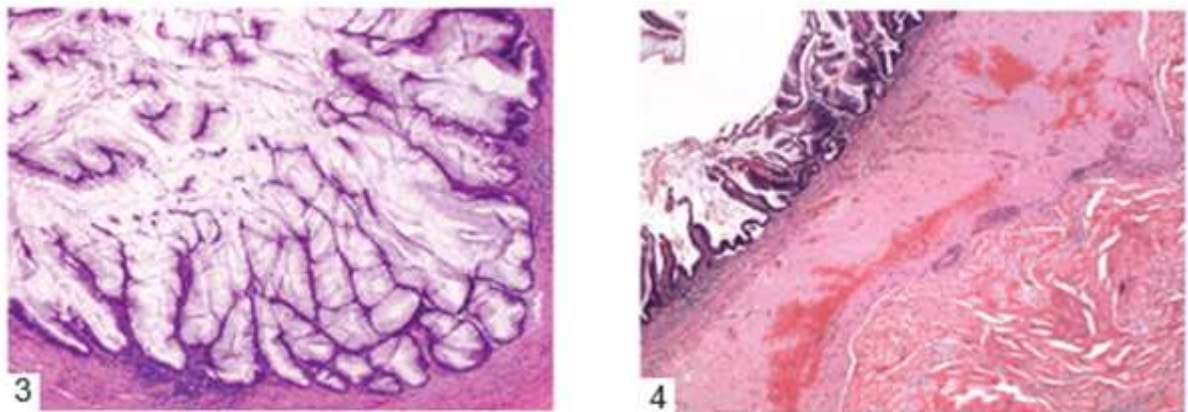


Fig. 3: Sustitución de la de mucosa apendicular por una proliferación epitelial mucinoso (14)

Fig. 4: Apéndice fibrótico y hialinizado (14)

Hallazgos como la disección del epitelio neoplásico en la pared fibrótica (Fig. 5) y la ruptura del apéndice fibrótico (Fig. 6) pueden ser difíciles de distinguir de un cáncer invasivo.

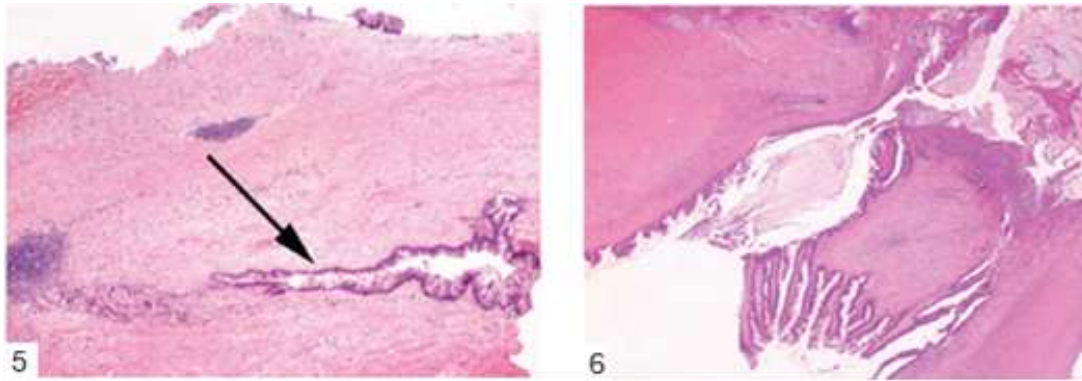


Fig. 5: Disección del epitelio neoplásico en la pared apendicular (14)

Fig. 6: Ruptura del apéndice fibrótico (14)

Algunos patólogos para clasificar un tumor como adenocarcinoma requieren invasión destructiva del apéndice con glándulas infiltrativas, otros incluyen también tumores que invaden a lo largo de un frente (Figura 7) (13,14).

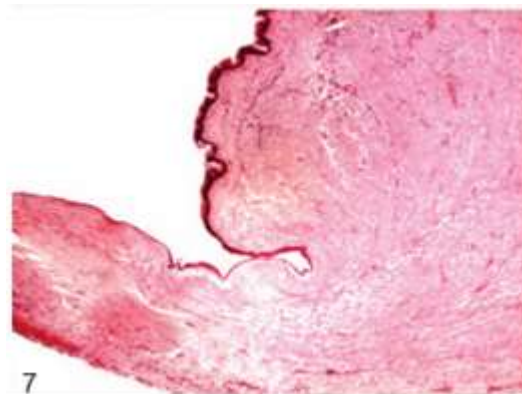


Fig.7: Invasión a modo de frente (14)

A lo largo del tiempo diversos autores han propuesto distintas nomenclaturas y esta variedad, reflejada en los informes de anatomía patológica, ha dificultado enormemente la estandarización en todo lo referente a los tumores apendiculares.

Higa (7) abogó por clasificar los tumores mucinosos apendiculares como *cistadenocarcinomas* si se asociaban con diseminación peritoneal y como *cistoadenomas* si no la presentaban, sin embargo, algunos de los tumores que clasificaron como cistoadenomas probablemente eran cistadenocarcinomas que habían sido extirpados antes de que tuvieran la oportunidad de propagarse al peritoneo.

En 1995, Carr (12) en el Instituto de las Fuerzas Armadas de Patología propuso una clasificación de tumores mucinosos apendiculares basada en una revisión de 184 tumores definiendo 3 grupos:

- **Adenoma:** Tumores displásicos con muscular de la mucosa intacta.
- **Tumores mucinosos de potencial maligno incierto:** Tumores con dificultad para ser clasificados como claramente benignos o claramente malignos; se menciona la posibilidad de que los carcinomas bien diferenciados pueden ir invadiendo de a modo de " empuje " sin que existan criterios bien definidos para este tipo de invasión.
- **Adenocarcinoma:** Células neoplásicas invasivas presentes más allá de la muscular de la mucosa. Además, "la evidencia de crecimiento de las células viables fuera del apéndice " se utiliza como un " criterio firme de malignidad " por lo tanto cualquier tumor con extensión peritoneal se clasificaría como adenocarcinoma.

En 2003, Midraji (15) en su experiencia con 107 tumores mucinosos apendiculares de bajo grado, incluyendo tumores con extensión peritoneal plantea una clasificación con 2 grupos:

- ***Neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado (LAMN):*** Tumores apendiculares mucinosos de bajo grado que no presentan invasión destructiva de la pared apendicular, con o sin extensión al peritoneo
- ***Adenocarcinoma:*** Tumores con citología de alto grado o invasión destructiva de la pared apendicular.

Posteriormente en 2005, Pai y Longacre (16) propusieron una clasificación de los tumores mucinosos apendiculares en 4 grupos:

- ***Adenoma.*** Epitelio columnar simple o focalmente estratificado con células caliciformes; atipia leve a moderada; mitosis pero no mitosis atípicas; ausencia de invasión estromal; ausencia de epitelio fuera del apéndice; de tal modo que "una vez completamente extirpado, es benigno y no vuelve a producirse".
- ***Tumor mucinoso de potencial maligno incierto:*** Adenoma con margen proximal afecto, mucina y epitelio dentro de la pared, pero no claramente invasivo o incertidumbre sobre si hay epitelio en el seno de mucina extra-apendicular.
- ***Tumor mucinoso de bajo potencial maligno:*** Adenoma con células neoplásicas presentes en los implantes peritoneales.
- ***Adenocarcinoma:*** Tumor mucinoso invasivo.

En los últimos años existe una tendencia a considerar la diseminación peritoneal como una característica cardinal de malignidad clasificando como adenocarcinomas a los tumores mucinosos de bajo grado diseminados de esta manera abogando por que la "ruptura" es en realidad una invasión de "empuje" o de "frente amplio".

En la reciente clasificación de la OMS de los tumores apendiculares, se adoptó la terminología de *neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado* para adenocarcinomas mucinosos de bajo grado con invasión de empuje, y el término *adenocarcinoma mucinoso*

quedó reservado para tumores de alto grado que tienen invasión convencional, sin embargo esto tampoco ha sido universalmente aceptado (4).

Comparación de los sistemas de clasificación para los tumores mucinosos apendiculares			
Características	Carr y Sobin	Pai y Longacre	Misdráji et al
Confinados al apéndice	Adenoma	Adenoma	LAMN*
Alteraciones de la muscularis mucosae o de la pared	Potencial maligno incierto	Potencial maligno incierto	LAMN*
Asociado a pseudomyxoma peritoneal	Adenocarcinoma	Bajo potencial maligno	LAMN* con diseminación peritoneal
Invasión destructiva de la pared apendicular	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma invasivo	Adenocarcinoma invasivo

*LAMN-Neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado

Tabla 2: Adaptada de tabla de Misdráji (14)

2.1.2.2. Controversia en clasificación y nomenclatura de la carcinomatosis mucinosa peritoneal de origen apendicular.

La controversia se centra sobre si en la extensión peritoneal el epitelio es adenomatoso o carcinomatoso (es decir, deriva de un adenoma roto o un carcinoma invasor) con argumentos en una u otra dirección. (Tabla 3).

Hipótesis a favor de epitelio adenomatoso	Hipótesis a favor de epitelio carcinomatoso
<ul style="list-style-type: none"> - Epitelio sin características citológicas malignas - Crecimiento sobre superficies peritoneales con poca invasión - Curso indolente y progresivo y raramente metástasis hematógica 	<ul style="list-style-type: none"> - Invasión de frente amplio es difícil de reconocer - Posible invasión órganos (ej. Bazo u ovario) - Enfermedad implacable, a menudo fatal

Tabla 3: Controversia en comportamiento del epitelio en la carcinomatosis mucinosa

En 1995, Ronnett (10) clasificó 109 casos de diseminación peritoneal de tumores mucinosos apendiculares tres grupos: una variedad de bajo grado, a la que llamaron *adenomucinositis peritoneal difusa (DPAM)* compuesta en gran parte de mucina conteniendo escasas tiras de epitelio mucinoso simple o focalmente proliferativo con mínima atipia citológica y raras mitosis (Fig. 8) y una variedad de alto grado, que se denominó *carcinomatosis peritoneal mucinosa (PMCA)*. En medio de estos 2 extremos había casos con características que recuerdan en su mayoría a la DPAM pero con rasgos de " adenocarcinoma bien diferenciado focal" que denominaron **PMCA-intermedio (PMCA-I)**.

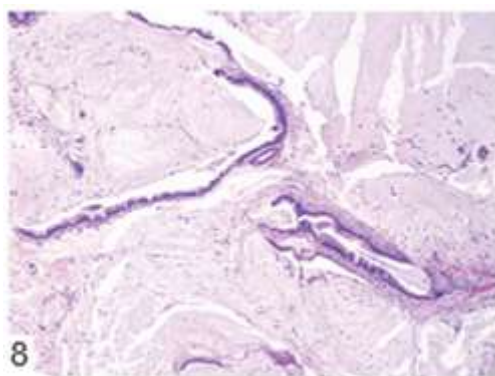


Fig. 8: Imagen histológica de adenomucinositis peritoneal difusa (abundante mucina, escasas células epiteliales) (14)

En 2005 Bradley (11) realiza un estudio en el que los tumores mucinosos apendiculares con extensión peritoneal estaban clasificados como DPAM, PMCA-I, y PMCA basado en los criterios de Ronnett (17), confirmaron que los tumores con características de bajo grado presentaban mejor pronóstico que los tumores con características de alto grado, y propone que todos los tumores mucinosos con extensión peritoneal deben ser clasificados como carcinoma mucinoso peritoneal, ya sea de bajo grado o de alto grado.

En el estudio de Misdraji (15) se centraron en tumores mucinosos de bajo grado del apéndice y peritoneo encontrando que tumores apendiculares con extensión peritoneal con citología de alto grado, incluso sin patrones de crecimiento arquitectónicos complejos, tenían peor pronóstico que los tumores con citología de bajo grado. Por lo tanto, restringen el término LAMN sólo a aquellos casos con citología “blanda” o de bajo grado y catalogan de adenocarcinoma mucinoso peritoneal a los tumores con citología de alto grado.

Comparación de sistemas de clasificación para neoplasias mucinosas apendiculares con extensión peritoneal			
Características	Ronnett	Bradley	Misdraji
Mucina abundante conteniendo epitelio mucinoso arquitectura de baja complejidad y citología de bajo grado	Adenomatosis difusa peritoneal(DPAM)	Carcinoma mucinoso del peritoneo, bajo grado	Afectación peritoneal de un LAMN*
Mucina abundante conteniendo epitelio mucinoso arquitectura de baja complejidad y citología de alto grado	Adenomatosis difusa peritoneal(DPAM)	Carcinoma mucinoso del peritoneo, bajo grado	Adenocarcinoma mucinoso bien diferenciado
Proliferación celular con arquitectura compleja y citología de alto grado glándulas cribiformes, glándulas infiltrantes con/sin células aisladas	Carcinomatosis peritoneal mucinosa intermedia (PMCA-I) o carcinomatosis peritoneal mucinosa(PMCA)	Carcinoma mucinoso del peritoneo, alto grado	Adenocarcinoma mucinoso moderadamente o pobremente diferenciado

*LAMN-Neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado

Tabla 4: Adaptada de trabajo de Misdraji (14)

Claramente gran parte de la controversia que rodea los tumores mucinosos apendiculares es semántica y filosófica, sin embargo, estas controversias dificultan la capacidad para

entender estos tumores y su biología y para lograr una comunicación efectiva cirujano-patólogo (Tabla 4). Por ello, aún está pendiente la crear una clasificación de consenso que se pueda aplicar universalmente, incluso aunque no sea universalmente aceptada.

2.1.3. CONCEPTO DE PSEUDOMYXOMA PERITONEI

Literalmente el término pseudomyxoma peritonei (PMP) significa “falso tumor mucinoso del peritoneo”, una definición que actualmente no sería adecuada ya que el origen del mismo está en una verdadera neoplasia la cual no procede de un tumor primario del peritoneo (18).

La primera referencia al término PMP es realizada por un ginecólogo, R. Werth (19), en 1884 describiendo una reacción inusual del peritoneo a una sustancia que describe como "similar a la gelatina" en relación a una neoplasia de ovario. Posteriormente Frankel (20) en 1901 describe hallazgos similares en relación con un quiste apendicular, Weaver (21) en 1937 dejaría constancia de que ya Rokitanski había descrito una situación parecida con mucocoele benigno apendicular en 1842.

Según avanzaba el siglo XX Neslund y Cheng (22) describieron los cambios metaplásicos de la superficie peritoneal reactivos al material mucoide mientras que Sanderbergh (23) consideraba las lesiones peritoneales como metastásicas y defendía su origen en neoplasias malignas apendiculares. Posteriormente a lo largo del siglo XX el debate se centró en si se trataba de un origen ovárico o apendicular, zanjado tras estudios inmunohistoquímicos que aclararon que los depósitos ováricos eran en realidad secundarios a un tumor primario epitelial mucinoso apendicular.

El término PMP se empleó en los inicios como término clínico para describir un síndrome cuyos síntomas aparecían en relación a una muy abundante acumulación de mucina e

incluía tanto a tumores mucinosos del apéndice como otros adenocarcinomas gastrointestinales productores de mucina. Posteriormente, tras intensos debates, el término ha ido quedando limitado para aquellos casos originados en tumores de origen apendicular y en el sentido más purista a neoplasias mucinosas apendiculares de curso clínico indolente pero que, sin embargo, resultan fatales sin el adecuado tratamiento (Fig.9-11).



Fig. 9 y 10: Moco hallado en cavidad peritoneal en paciente con CMPOA



Fig.11: Imagen radiológica de PMP, se objetiva abundante mucina en cavidad peritoneal

Actualmente en la práctica clínica habitual, internistas, oncólogos y cirujanos emplean el término PMP para la carcinomatosis peritoneal mucinosa de origen apendicular sin ser

estrictos en cuanto a su histología y extensión lo que mantiene la confusión en torno al término y dificulta aún más la estandarización de los términos en torno a la CMPOA.

2.2. FISIOPATOGÉNESIS E HISTORIA NATURAL DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN APENDICULAR

2.2.1. PERITONEO Y CAVIDAD PERITONEAL

El desarrollo de la cavidad peritoneal se inicia al final de la tercera semana del desarrollo embrionario con la aparición de unas hendiduras intercelulares en el mesodermo a cada lado de la línea media; una vez fusionados estos espacios, se forma el celoma intraembrionario que queda limitado por una hoja somática que originará la lámina parietal que reviste las cavidades pleural, pericárdica y peritoneal y una hoja esplácnica que originará la lámina visceral que cubrirá a pulmones, corazón y órganos abdominales (24).



Fig. 12 Epiplon mayor en cavidad peritoneal sana

El diafragma dividirá al celoma en una cavidad torácica y otra abdominal a cuyo nivel el peritoneo quedará formado por una capa de epitelio plano simple, con microvellosidades en su superficie, apoyada sobre un estroma de tejido conjuntivo.

Se distingue entre un peritoneo visceral que recubre los órganos abdominales y un peritoneo parietal que recubre la pared abdominal anterior, lateral y posterior además del peritoneo que cubre el diafragma y la pelvis (24) (Fig.12). La cavidad peritoneal abdominal que queda delimitada por estas hojas de peritoneo funcionará desde un punto de vista estructural y dinámico como un sistema tricompartmental en el que interaccionarán el compartimento mesotelial, el linfático y el vascular (25).

Esta cavidad peritoneal cuya superficie oscila entre 1-2 m², se subdivide mediante 11 ligamentos y mesenterios en 9 posibles espacios comunicados: subfrénico derecho e izquierdo, subhepático, supramesentérico, inframesentérico, gotiera paracólicas derecha e izquierda, pelvis y transcavidad de los epiplones; esto condiciona la dirección de la circulación de líquido de la cavidad peritoneal y predice la vía de propagación de las infecciones y de las células tumorales libres (24).

2.2.2. DISEMINACIÓN, IMPLANTACIÓN TUMORAL, HISTORIA NATURAL Y SINTOMATOLOGÍA

Diseminación e implantación tumoral

En la CMPOA el tumor primario tiene su origen en el epitelio mucinoso del apéndice; paulatinamente estas células van produciendo mucina que se acumula en el lumen apendicular con el consiguiente aumento de presión; al producirse la perforación de la pared se liberará este moco y / o células tumorales mucinosas epiteliales libres a la cavidad peritoneal. La diseminación al resto de la cavidad se verá entonces favorecida

por la circulación del líquido peritoneal (26) el cual se mueve en el sentido horario en parte impulsado por el movimiento del diafragma.

Además de desempeñar un papel mecánico en la circulación del líquido peritoneal, el diafragma es un importante lugar de absorción del mismo ya que los poros intercelulares en el peritoneo que cubre la cara inferior del diafragma, denominados "stomatas", comunican con los depósitos linfáticos intradiafrágmaticos. Así, la relajación del diafragma durante la espiración abre estos orificios y la presión intratorácica negativa impulsa líquido y partículas, incluidas células, hacia los estomas (27). La contracción del diafragma durante la inspiración favorecerá el desplazamiento de la linfa de los conductos linfáticos mediastínicos hacia el conducto torácico (27) favoreciendo de esta manera la absorción del líquido peritoneal.

En cuanto a su implantación, cabe destacar que, además de la mencionada superficie diafragmática, otro lugar predilecto de depósito de las células tumorales es el epiplón mayor conduciendo en muchos casos a la formación de un bloque omental tumoral, denominado "tarta omental" (28).

Esto se debe a la abundante presencia omental de los denominados "milky spots", conglomerados de leucocitos considerados órganos linfoides secundarios especiales sin células dendríticas interdigitantes y con pobre respuesta inmune dependiente de células T (29-30) donde tienden a depositarse las células tumorales.

Historia natural y sintomatología

La liberación de moco y células tumorales mucinosas epiteliales a la cavidad peritoneal es el primer paso hacia una carcinomatosis mucinosa peritoneal (31). Esta perforación inicial del apéndice puede cerrar de nuevo, sin embargo, las células tumorales libres o implantadas sobre las superficies peritoneales continúan proliferando y produciendo una

gran cantidad de ascitis mucinosa en el transcurso de meses o años dando lugar a depósitos tumorales en toda la cavidad peritoneal. El "fenómeno de redistribución" descrito por Sugarbaker (26) explica cómo, gracias a la gravedad y a la corriente intraperitoneal de fluidos en sentido horario, tiene lugar la diseminación siguiendo caminos predefinidos hacia los "sitios de reabsorción" dirigiéndose las células hacia el diafragma (especialmente el derecho) y el omento mayor, localizaciones donde se absorbe el líquido peritoneal; en estos lugares las células tumorales quedan atrapadas dentro de los agujeros linfáticos y "milky spots" y eventualmente forman depósitos tumorales masivos acompañándose de ascitis mucinosa. Adicionalmente la gravedad facilitará la acumulación de células tumorales mucinosas sobre las paredes de la pelvis (26) (Fig. 13).

Destaca la típica preservación de superficies peritoneales intestinales, especialmente la del intestino delgado, dada la movilidad de dichas asas que dificultan la adhesión de moco y células tumorales; el depósito en dichas superficies es significativamente menor en comparación con partes más fijas del intestino grueso como la región ileocecal y rectosigmoidea, ubicaciones frecuentemente rodeadas de material mucinoso de forma masiva (31-33).

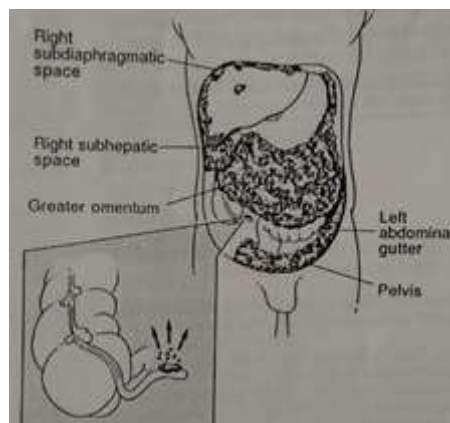


Fig. 13: Diseminación peritoneal de un tumor apendicular según Sugarbaker (26)

En la enfermedad avanzada el material mucinoso abarcará toda la cavidad peritoneal y el peristaltismo intestinal se verá limitado por la excesiva cantidad de masa tumoral mucinosa desembocando en un estado de caquexia y eventual obstrucción intestinal. La diseminación hematógica o linfática de las células tumorales será por el contrario muy poco frecuente (31).

Esta historia natural va a implicar que los pacientes con carcinomatosis mucinosa peritoneal puedan presentarse con un amplio abanico de síntomas. La clínica clásica se manifiesta con el característico "abdomen gelatinoso" ("Jelly belly") (Fig.14 y 15) reflejo de la progresión de la enfermedad, mostrando un abdomen repleto de ascitis mucinosa y tumor (31, 33). Este aumento de la circunferencia abdominal es un cuadro clínico muy característico y se presenta eventualmente en un 30% a 50% de los pacientes asociándose posteriormente con síntomas en relación a un proceso de obstrucción intestinal motivada por la compresión tumoral y ascitis masiva (31, 33).

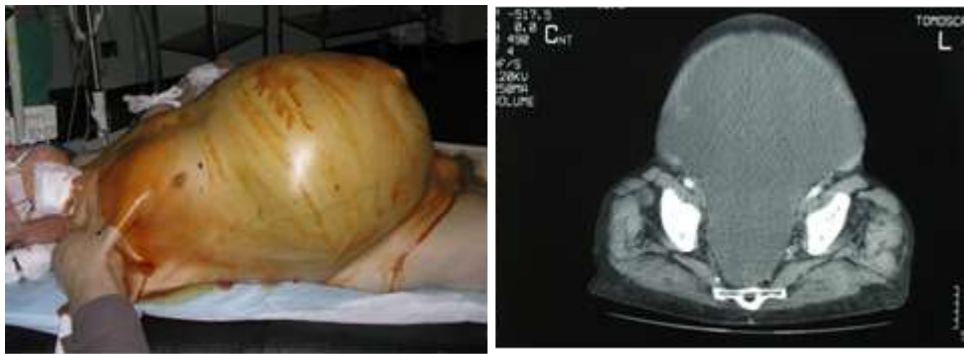


Fig. 14 y 15: Imagen clínica y radiológica de abdomen en gelatina ("Jelly belly")

En los momentos iniciales un 40- 80% de los pacientes presentarán síntomas locales, muchas veces similares a los presentes en apendicitis aguda. Cuando son llevados a quirófano se evidenciará un apéndice infectado y / o perforado con o sin moco local. En

mujeres un 20 a 30% de casos se presentan como una masa ovárica encontrada al consultar por otro problema (infertilidad, masa pélvica o dolor hipogástrico) (31).

En aproximadamente un 10% a 20% de los pacientes el primer signo de enfermedad se encuentra de modo incidental tras una ecografía o TC por otro motivo, durante una laparotomía encaminada a solucionar otro problema o durante una reparación herniaria con el hallazgo de moco en el saco herniario (34-36).

Dada la poca frecuencia de esta entidad, centros con poca experiencia realizan cirugía de reducción de volumen tumoral sin el conocimiento del comportamiento de la enfermedad lo que hace que frecuentemente los pacientes referidos a centros oncológicos especializados tengan una historia de cirugías abdominales repetidas. En estos pacientes el atrapamiento ulterior de células tumorales en el tejido cicatricial combinado con la presencia de adherencias extensas puede dificultar el tratamiento quirúrgico posterior.

Pacientes sometidos a una apendicectomía sin el reconocimiento de una neoplasia apendicular o de lesiones mucinosas peritoneales pueden presentar una recidiva varios meses o incluso años después (37). Además se ha demostrado que, aunque la carcinomatosis mucinosa generalmente se manifiesta de forma sincrónica con el tumor apendicular, en ocasiones en algunos pacientes existe un intervalo entre el descubrimiento del tumor primario (apendicular) y el diagnóstico clínico de CMPOA, pudiendo retrasarse desde 2 años (intervalo más frecuente) a casos de hasta 20 años (32, 38, 39).

2.3. DIAGNÓSTICO

2.3.1. PRUEBAS DE IMAGEN

Ecografía

La ecografía puede ser útil para el diagnóstico de un mucocoele o de una carcinomatosis mucinosa peritoneal (CMP); sin embargo suele complementarse con una Tomografía Axial Computarizada (TAC) (40-43). Sus ventajas incluyen un bajo coste, su accesibilidad y la posibilidad de llevar a cabo una biopsia con aguja fina, no obstante estas biopsias pueden ser poco rentables pues es común no poder obtener mucosidad, obtenerla pero sin células para estudio o que las células evaluadas muestren características benignas. La escasa densidad celular tanto en carcinomatosis de bajo como de alto de grado hace que frecuentemente no sea fácil sacar conclusiones definitivas únicamente con esta biopsia (32).

Tomografía Axial Computarizada (TAC)

El TAC con contraste oral e intravenoso sigue siendo la prueba de imagen de referencia para el diagnóstico por imagen pues nos muestra el patrón de distribución característico de la ascitis mucinosa (Fig. 16 y 17) que puede ser diferenciada de la ascitis de otros orígenes (acuosa) mediante el análisis radiológico de densidad (de 5 a 20 unidades Hounsfield frente a 0 UH de la ascitis acuosa). Además, muestra datos distintivos de CMP como son masas de baja atenuación, tejido blando con densidades moteadas, calcificaciones en forma de aro y los característicos septos que loculan la ascitis (44, 45).

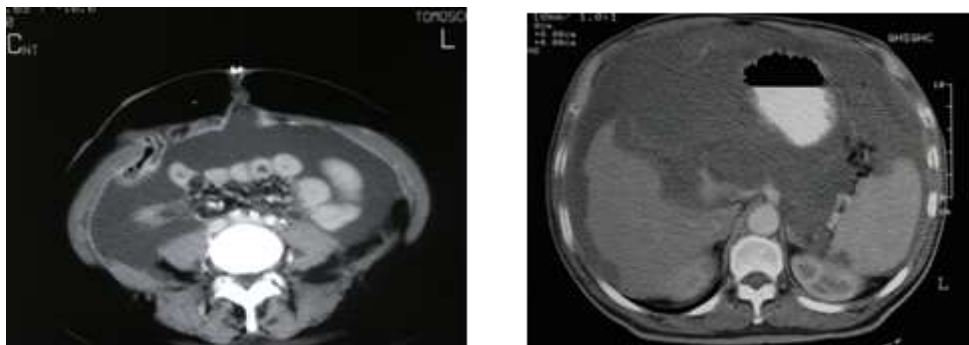


Fig. 16 y 17: Imágenes radiológicas de CMPOA con abundante mucina en cavidad peritoneal

En la etapa más temprana de la CMP, a veces se puede visualizar moco alrededor del apéndice y/ o moco en la región ileocecal, por lo general en combinación con una neoplasia primaria apendicular o mucocoele. Cuando la CMP va progresando, se objetiva cómo la afectación aún respeta el mesenterio y las vísceras, lo que se relaciona con un pronóstico favorable (46). En la etapa más avanzada el TAC ilustra la afectación del antro gástrico, epiplón menor, región subfrénica izquierda, bazo y rectosigma por ascitis mucinosa o tumor. Es muy característico de la etapa avanzada el festoneado de la superficie hepática y el desplazamiento o compresión de los intestinos por una excesiva cantidad de moco (31). La neoplasia primaria apendicular raramente se objetiva en esta etapa dada la extensión del tumor peritoneal, la ascitis mucinosa y los cambios reactivos.

Como se ha visto en algunos estudios con tumores colorrectales (47), con el TAC se puede además evaluar la afectación de las diferentes regiones abdominales obteniendo un sistema de puntuación radiológico (equivalente al índice de carcinomatosis peritoneal que se explicará más adelante) que puede ser indicativo de la posibilidad de resección completa, y por tanto del pronóstico.

En tumores de alto grado la afectación del intestino delgado es la característica más relacionada con la posibilidad de resección completa (48), sin embargo aunque existan

rasgos sugestivos de histología de bajo grado (ej. festoneado hepático) o de alto grado (ej. derrame pleural, grandes depósitos omentales) en muchos de los casos el subtipo histológico no queda esclarecido hasta el análisis postoperatorio (49, 50).

Se han relacionado los hallazgos radiológicos con la posibilidad de alcanzar una citorreducción considerada óptima (depósitos tumorales residuales de un máximo de 0.25cm) como estudió un grupo de trabajo canadiense (51) en el que se proponen la afectación de porta hepatis, retroperitoneo, nódulos linfáticos, pared pélvica o afectación extensa del intestino delgado como “signos de preocupación” que pueden impedir alcanzar una adecuada citorreducción.

Resonancia Magnética (RM)

La resonancia magnética (RM) es menos empleada en el diagnóstico de la CMPOA (52), un estudio con 22 pacientes sugiere que la RM con potenciada con gadolinio retardado es superior a las RM potenciadas en T1 o T2, y destaca como hallazgos que predicen la irresecabilidad la presencia de: masa mesentérica superior a 5 cm, tumoración mesentérica difusa, estuche tumoral en torno a los vasos mesentéricos o afectación difusa de la serosa intestinal (53).

Tomografía de Emisión de Positrones (PET)

En cuanto al PET combinado con el TC puede ayudar a predecir el grado histológico, así se observó en un estudio francés en el que el PET captaba en la mayoría de los casos de alto grado y solo en una minoría de casos de bajo grado (54).

2.3.2. LAPAROSCOPIA

El abordaje laparoscópico (Fig. 18-22) permite tomar biopsias que informen del grado histológico del tumor y realizar una evaluación directa de la cavidad abdominal, como así objetivó recientemente un estudio japonés (55). En 2012 otro estudio estadounidense también demuestra el valor de la laparoscopia como herramienta diagnóstica en la CMPOA además de proponer el uso del abordaje laparoscópico para realizar procedimientos de Citorreducción (CR) y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertermica (en inglés HIPEC) en los casos con enfermedad limitada (56).



Fig. 18-22: Imágenes de evaluación laparoscópica

En los últimos años autores como Passot (57) han comprobado que la CR y HIPEC laparoscópica es factible y segura en pacientes estrictamente seleccionados con limitada extensión peritoneal ($PCI < 10$) si bien son estudios con bajo número de pacientes.

2.4. TRATAMIENTOS CONVENCIONALES

En el tratamiento histórico de la CMPOA ha de tenerse en cuenta que existe una heterogeneidad en cuanto a los grupos de pacientes tratados debido a la mencionada controversia en cuanto a su clasificación anatomopatológica y al hecho de que durante mucho tiempo se desconociera que una gran parte de las carcinomatosis mucinosas de

origen ovárico se trataran en realidad de CMPOA como se ha demostrado en posteriores estudios inmunohistoquímicos.

2.4.1. TRATAMIENTOS PALIATIVOS

Para el tratamiento de la CMPOA algunos autores a finales en el siglo XX propusieron estrategias basadas en observación y seguimiento apoyándose en el aparente comportamiento benigno de esta entidad, sin embargo, esta actitud quedó limitada a algunos reportes de casos como el de como Friedland (58). Otros como Green (59) defendían la realización de paracentesis evacuadoras de repetición cada 3-6 semanas empleando para ello una instilación previa de dextrosa al 5% para aumentar la solubilidad del material viscoso, estrategia también defendida por Haid (60).

En los últimos años algunos autores como Kotani (61) continúan defendiendo un enfoque de tratamiento limitado proponiendo la eliminación repetida de material mucoide intraperitoneal como único tratamiento basándose en una estrategia de laparoscopias de repetición destinadas a dicho fin.

2.4.2. CITORREDUCCIÓN VOLUMÉTRICA (DEBULKING)

El tratamiento quirúrgico clásico de la CMPOA se ha fundamentado en una estrategia basada en intervenciones quirúrgicas repetidas de citorreducción volumétrica (debulking en inglés) persiguiendo principalmente eliminar la máxima cantidad de enfermedad tumoral en cada cirugía (62-65).

Destaca la serie de casos del hospital M.D. Anderson de Houston (62) con 38 pacientes en los que la meta quirúrgica es la reducción tumoral incluyendo frecuentemente la

realización de una omentectomía. En este estudio emplearon, además, heterogéneos regímenes quimioterápicos adyuvantes en un 42% de los casos y distintos tipos de radioterapia adyuvante (oro radioactivo, irradiación pélvica, irradiación abdominal total) en un 21% de los casos. La supervivencia global de la serie a 5 años fue de un 54% pero la supervivencia global a 10 años de tan solo un 18%.

Posteriormente otro estudio de gran impacto fue el realizado por la Clínica Mayo de Minnesota (63) con 56 pacientes en los que la intervención quirúrgica tenía como meta la citorreducción volumétrica de todo el tumor y material mucinoso. La supervivencia global de la serie a 5 años fue de un 53% pero la supervivencia global a 10 años de un 34 %. Adicionalmente la recidiva se produjo en un 76% de los pacientes (la mitad en los primeros 30 meses).

También apoyó esta estrategia de “debulking” el Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre de Nueva York en un estudio con 34 pacientes con pseudomyxoma peritoneal (64). Algunos años después este mismo centro ampliará los resultados incluyendo un total de 97 pacientes defendiendo de nuevo la citorreducción volumétrica como pilar del tratamiento en la CMPOA, sin embargo en sus conclusiones admiten que con este tratamiento la recidiva de la enfermedad es muy común, que frecuentemente son necesarias múltiples operaciones y que, aunque los pacientes puedan disfrutar de períodos de remisión sostenida libre de síntomas, a largo plazo la supervivencia libre de enfermedad es claramente poco frecuente (65).

Pese a la irrupción de los nuevos enfoques basados en citorreducción óptima con uso concomitante de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica existe una limitada disponibilidad de centros que realicen este procedimiento con un considerable porcentaje de hospitales que siguen estrategias clásicas.

Es importante destacar que esta estrategia basada en la citorreducción volumétrica como único pilar no llega a eliminar los restos microscópicos que son los que desencadenarán recidivas peritoneales con elevada frecuencia obligando a procedimientos quirúrgicos de repetición gravados con cada vez mayor morbilidad.

2.4.3. QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

La quimioterapia (QT) sistémica en el tratamiento de la CMPOA no ha demostrado grandes beneficios. En los inicios, los estudios de Gough (63) y Smith (64) contaban con un pequeño porcentaje de pacientes a los que se les administró QT iv como complemento a la cirugía volumétrica sin objetivar mayor supervivencia. Se objetivó un beneficio modesto en pacientes con carcinomatosis irresecable, señalando su posible papel paliativo (62).

Algunos autores como Lieu (66) sugieren mayor beneficio en tumores apendiculares de alto grado, sin embargo Chua (67) al comparar a pacientes con tumores de alto grado y con células en anillo de sello tratados solo con QT iv frente a los tratados además con CR y HIPEC objetivó que la QT aislada ofrecía menor supervivencia (mediana de supervivencia de 15 frente a 27 meses). También sobre tumores de alto grado Sugarbaker estudió el efecto de emplear QT neoadyuvante (FOLFOX) como paso previo al procedimiento de CR y HIPEC observando progresión en un 50% de los pacientes y solo un 29% de respuesta (68); en cambio muy recientemente un estudio destaca un posible beneficio en su uso como tratamiento neoadyuvante previo a CR y HIPEC en tumores de alto grado con presencia de células en anillo de sello (69).

La QT iv aislada parece tener únicamente un fin paliativo y la QT en neoadyuvancia puede tener un papel en tumores de alto grado con células en anillo de sello aunque está por demostrar de forma más sólida.

2.5. TRATAMIENTO MEDIANTE CITORREDUCCIÓN Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

2.5.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

La adecuada selección de pacientes resulta fundamental en el contexto del tratamiento de cualquier tipo de carcinomatosis peritoneal, sin embargo, en el caso de la CMPOA, el empleo de CR y HIPEC presenta un mayor beneficio a largo plazo que en tumores con extensión peritoneal de otro origen debido a la lenta progresión de estos tumores y al hecho de que la retirada de células tumorales y moco sea habitualmente más sencilla que en otras carcinomatosis. No existe una extensión global de carcinomatosis a partir de la cual se deba de evitar este tipo de cirugía, no obstante sí resulta muy importante la distribución exacta de la enfermedad dentro del abdomen pues la afectación de determinadas localizaciones como el hilio hepático o la raíz del mesenterio del intestino delgado puede impedir conseguir una citorreducción óptima. Los pacientes que más se benefician son aquellos con ausencia de metástasis sistémicas y con extensión peritoneal limitada en los cuales puede alcanzarse una citorreducción óptima (residuo tumoral <2,5 cm) (70).

Actualmente existen cuatro importantes evaluaciones a tener en cuenta para la selección de los pacientes que más se van a beneficiar de estos procedimientos como explicamos a continuación.

Histopatología

La agresividad biológica del tumor que origina la carcinomatosis peritoneal tiene una importante influencia sobre las opciones de tratamiento. En los casos con histología menos agresiva es posible que, a pesar de una diseminación masiva sobre las superficies peritoneales, ésta pueda ser completamente extirpada en procedimientos de citorreducción. Paralelamente, a menor agresividad, menor probabilidad existe de presentar metástasis por vía linfática a ganglios locorreionales o por vía hematógica a hígado y otros lugares a distancia por lo que el tratamiento en los tumores de bajo grado tiene especial potencial curativo (70).

TAC preoperatorio

Permite optimizar la planificación del tratamiento y descartar metástasis sistémicas, sin embargo, aunque el TC preoperatorio puede orientar en cuanto a la histología del tumor (50) frecuentemente es inexacto en este sentido. Son relevantes en la evaluación preoperatoria mediante imagen dos criterios que hacen pensar que la resección completa tiene menos posibilidad de alcanzarse:

- Obstrucción segmentaria del intestino delgado

- Presencia de nódulos tumorales mayores de 5 cm de diámetro en la superficie del intestino delgado o directamente adyacentes al mesenterio del yeyuno o íleon (48,70).

Índice de Carcinomatosis Peritoneal (PCI)

El Índice de Carcinomatosis Peritoneal (en inglés Peritoneal Cancer Index o PCI) es la herramienta intraoperatoria más empleada para describir la extensión peritoneal, combina tamaño y distribución de los nódulos en la superficie peritoneal y se debe utilizar en la toma de decisiones una vez el abdomen esté completamente expuesto (71). Para obtenerlo

es preciso evaluar el tamaño de los nódulos determinando la puntuación de lesión (en inglés Lesion Score o LS) (Fig. 23) en cada región.

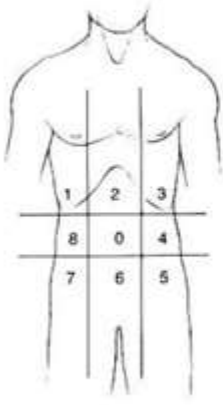
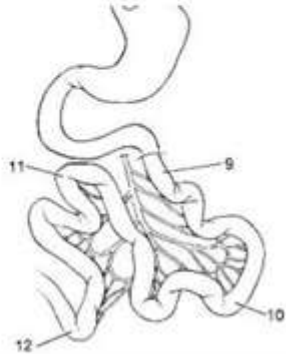
	<u>Regiones</u>	<u>Tamaño lesión</u>	<u>Puntuación de lesión</u>
	0 Central	_____	LS 0 - No lesión visible
	1 Hipocondrio derecho	_____	LS 1 - Tumor de hasta 0.5 cm
	2 Epigastrio	_____	LS 2 - Tumor de hasta 5 cm
	3 Hipocondrio izquierdo	_____	LS 3 - Tumor >5 cm o confluyente
	4 Flanco izquierdo	_____	
	5 Fosa iliaca izquierda	_____	
	6 Pelvis	_____	
	7 Fosa iliaca derecha	_____	
	8 Flanco derecho	_____	
	9 Yeyuno proximal	_____	
	10 Yeyuno distal	_____	
	11 Íleon proximal	_____	
12 Íleon distal	_____		
PCI			

Fig. 23: Obtención de PCI según Sugarbaker (71)

Para cada una de las 13 regiones abdominopélvicas se determina una puntuación de LS y con su suma se obtiene el PCI para ese paciente. La puntuación máxima es de 39. Este índice se ha validado en multitud de estudios con carcinomatosis de distintos orígenes, uno de los primeros en emplearlo fue de Gómez Portilla (72) demostrando que el PCI podía ser usado para predecir la supervivencia en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colónico al someterse a una segunda citorreducción además de emplearse para limitar algunas CR y HIPEC en carcinomatosis colorrectal con PCI muy altos.

A diferencia de otro tipo de tumores con extensión peritoneal, en la CMPOA aunque el PCI sea elevado es muy posible eliminar toda la enfermedad, dado el frecuente carácter no invasivo de los implantes. Sin embargo, hay que prestar especial atención a la afectación de sitios anatómicos cruciales como son el hilio hepático, la afectación extensa

del intestino delgado o de su meso o la invasión de la pared lateral de la pelvis pues puede impedir realizar una citorreducción óptima pese a contar con un PCI limitado con las consiguientes implicaciones pronósticas (70).

Grado de citorreducción (CC)

El grado de citorreducción o compleción de citorreducción (en inglés Completeness of Cytoreduction score o CC) no estará disponible hasta después de finalizar la cirugía resectiva clasificándose entonces en 4 grupos según el diagrama de la Fig. 24.

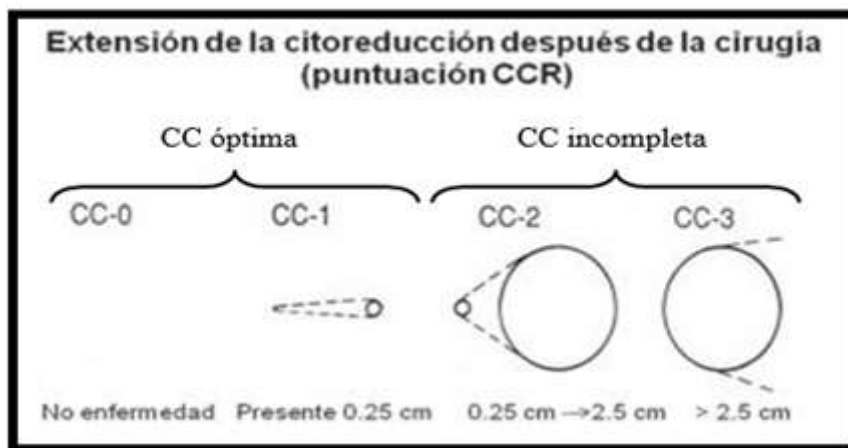


Fig. 24: Obtención de CC, adaptado de Sugarbaker (71).

En la CMPOA la puntuación CC queda definida de esta manera: una puntuación CC-0 indica que no hay siembra peritoneal visible existe después de la citorreducción; una puntuación CC-1 indica persistencia de nódulos tumorales después de la citorreducción de <0,25cm, tamaño propenso a ser tratado por penetración de la quimioterapia intraperitoneal. La puntuación CC-2 y CC-3 indicará que la persistencia de nódulos tumorales tras la citorreducción es de entre 0,25 y 2,5 cm o > 2,5 cm respectivamente.

CC0 y CC1 (no lesión visible tras citorreducción o menor a 0,25cm) se consideran citorreducción óptima; CC-2 y CC-3 se consideran citorreducción incompletas.

Tanto en la afectación peritoneal maligna invasiva como en la no invasiva la puntuación de CC es uno de los principales indicadores pronósticos en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen apendicular (71) pues nos indica cuánto residuo tumoral queda tras la fase resectiva, enfermedad sobre la cual deberá actuar la QT intraperitoneal.

2.5.2. CITORREDUCCIÓN

En el pasado, oncólogos y cirujanos asumieron que la presencia de metástasis peritoneales era sinónimo de enfermedad incurable; en los últimos años se ha comenzado a aceptar que las metástasis peritoneales pueden existir como foco aislado de enfermedad y, por tanto, pueden tratarse mediante un enfoque terapéutico locorregional.

El tratamiento más efectivo de la CMPOA requiere de una intervención quirúrgica que combine el uso de cirugía citorreductora (CR) (71,73-75) y quimioterapia intraperitoneal a temperatura elevada (HIPEC); el objetivo de la citorreducción se centra en conseguir la resección completa de toda la enfermedad maligna macroscópicamente visible e incluirá resecciones viscerales y peritonectomías, sin embargo, sólo el peritoneo afectado por la enfermedad será resecado no así las áreas peritoneales libres de implantes.

Posición del paciente, incisión y exposición

El paciente se coloca en posición supina con acceso completo al periné (Fig. 25) y se realiza una incisión xifopubiana en línea media; en los casos con cirugía previa se extirpa la cicatriz pues puede ser ubicación de nidos de células tumorales (Fig. 26).

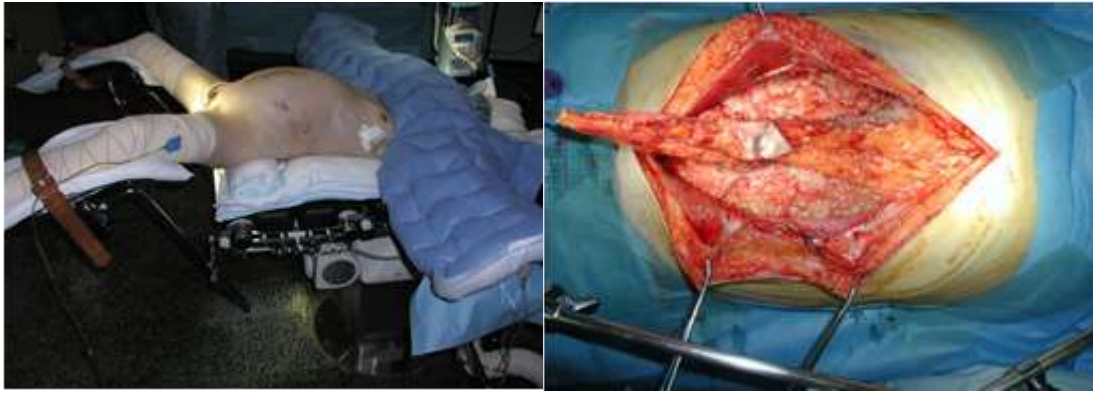


Fig. 25 y 26: Posición del paciente con acceso a periné e incisión xifopubiana con exéresis de cicatriz previa.

Para mejorar la exposición es importante contar con un autorretractor tipo Thompson o similar y en ocasiones seccionar la apófisis xifoides (76). Para mejorar la disección y permitir la electroevaporación de implantes resulta fundamental el empleo del bisturí eléctrico con terminal en punta de bola (75). Antes de proceder con la realización de peritonectomías o resecciones viscerales todas las adherencias han de ser separadas tanto para exponer posibles nódulos ocultos como para aumentar la exposición de la QT intraperitoneal. A continuación detallaremos los pasos más frecuentemente empleados en la cirugía de citorreducción.

Peritonectomías

Sólo se reseca el peritoneo afecto variando la técnica según la distinta ubicación de la afectación, de este modo, en la entrada a la cavidad se puede aprovechar para disecar y extirpar el peritoneo anterior. Cabe destacar la importancia de la peritonectomía de ambos hemidiafragmas (Fig. 27 y 28), lugar de frecuente asiento de depósitos tumorales; para realizarla es preciso ejercer maniobras de tracción-contratracción avanzando progresivamente con electrobisturí (77). En el lado izquierdo será preciso incidir la

flexura esplénica del colon y disecar la fascia de Toldt; en el lado derecho se progresará posteriormente hasta el área desnuda del hígado y después bajo la cápsula de Glisson; se podrán eliminar nódulos aislados de tumor mediante electroevaporación (73). En los casos de infiltración diafragmática puede ser necesario resecar un parche de diafragma con posterior sutura.

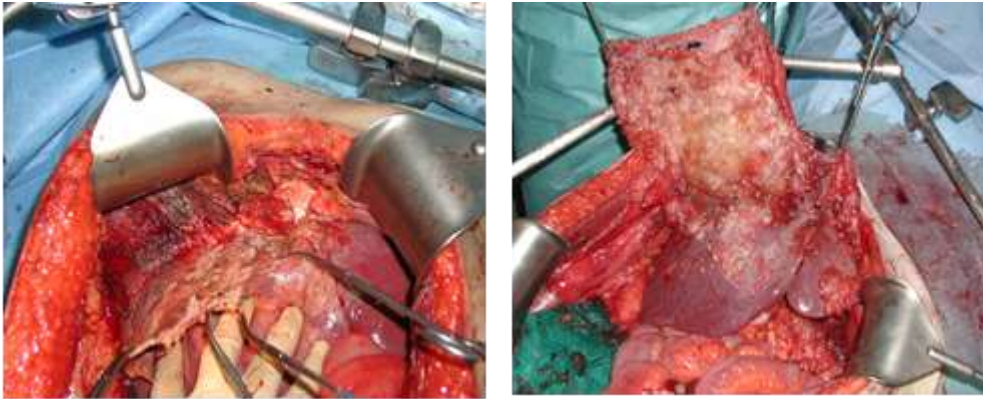


Fig. 27 y 28: Peritonectomía diafragmáticas sobre diafragma derecho con implantes tumorales

Resecciones viscerales

Las resecciones viscerales más frecuentemente realizadas en la CMPOA son la resección de rectosigma y la resección ileocecal (78). Dada la frecuente presencia de extensa afectación omental suele ser necesaria una omentectomía mayor con o sin esplenectomía con especial cuidado de preservar la arcada gastroepiploica. La vesícula biliar se extirpa de forma rutinaria siguiendo la técnica habitual; en el caso de afectación del ligamento hepatoduodenal la estrategia recomendada es seccionar la reflexión peritoneal en el borde hepático, disecar las lesiones sobre el ligamento hepatoduodenal hacia el duodeno y de ahí proceder circunferencialmente a la exéresis del epiploon menor (75).

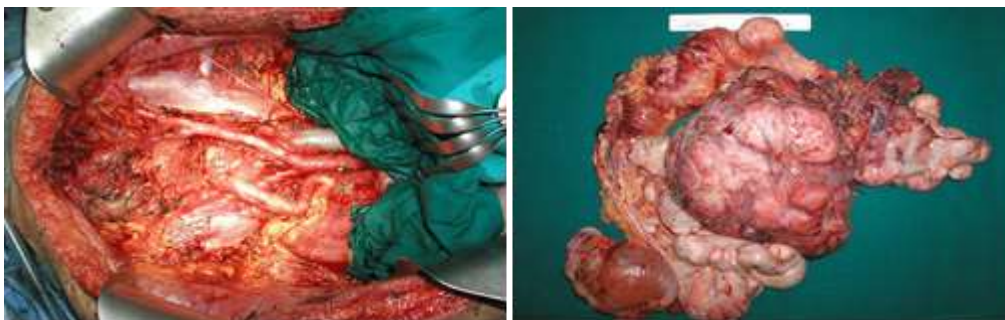


Fig. 29 y 30: Imágenes de pelviperitonectomía incluyendo rectosigma e histerectomía en paciente con abundantes implantes pélvicos

La resección ileocecal (ubicación del tumor primario) frecuentemente se acompaña de resección del peritoneo circundante afectado. En la pelvis, localización proclive a la implantación, la resección rectosigmoidea se suele realizar en bloque con el peritoneo pélvico y con útero y anejos en las pacientes femeninas (Fig. 29 y 30). La resecciones se realizarán empleando endograpadoras; en la mayor parte de los grupos quirúrgicos las anastomosis serán realizadas tras la administración de la HIPEC. La anastomosis más empleada en los distintos grupos es la mecánica con o sin refuerzo manual y en el caso de anastomosis rectosigmoidea será importante comprobar la estanqueidad de la misma con aire o polividona yodada (70).

En función de las condiciones locales tras la resección rectosigmoidea en algunos casos se decidirá no reconstruir el tránsito llevando a cabo una ostomía definitiva; como opción alternativa se podrá realizar la anastomosis pero también una ostomía de protección con carácter temporal para evitar el paso de heces a su través.

En cuanto al intestino delgado, las características histológicas y la profundidad de la invasión son muy variables (Fig. 31). Según la extensión de la invasión, el tamaño del nódulo tumoral y la localización anatómica en la pared del intestino, la afectación de

intestino delgado se clasificará en cinco tipos que precisan distintas técnicas para su tratamiento; desde nódulos no invasivos (tipo I) de pequeño tamaño y poca agresividad (79) que se puede recortar con tijeras con una eliminación localizada de peritoneo, hasta grandes nódulos invasivos (tipo V) que requieren resecciones segmentarias de intestino con márgenes generosos (70,79).



Fig. 31: Resección con electrofulguración de nódulo sobre i. delgado

2.5.3. QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

La progresión de la enfermedad sin el adecuado tratamiento resultará en una obstrucción intestinal de desenlace fatal. Para un tratamiento efectivo de la extensión peritoneal será necesaria no solo la cirugía citorreductora de máximo esfuerzo (que se encarga de eliminar el tumor macroscópicamente visible) sino intensificarla con el uso de QT intraperitoneal cuyo efecto se centra sobre el residuo microscópico responsable de las sucesivas recidivas (73). La administración de QT por vía intraperitoneal persigue alcanzar altas concentraciones de citostático de forma uniforme directamente en el lugar donde se encuentra la enfermedad.

Uno de los primeros en utilizar esta estrategia fue Spratt en 1980 empleando triethylenethiophosphoramide (tiotropa) en un paciente con pseudomyxoma peritonei (80),

posteriormente Speyer y Myers utilizaron 5-fluorouracilo intraperitoneal a temperatura ambiente y metotrexate en 16 pacientes con PMP (81) y ya en 1983, Koga informó del uso de quimioterapia intraperitoneal en 23 pacientes con cáncer gástrico con metástasis peritoneales (82). Progresivamente han ido apareciendo estudios de tratamiento de carcinomatosis peritoneal mediante CR y HIPEC que defienden la administración de citostático por esta vía (83,84) destacando el trabajo de Elias en el que analizaron los resultados del uso combinado de CR y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria en 1290 pacientes con carcinomatosis peritoneal de una amplia variedad de tumores malignos primarios; a los 5 años, el 37% de los pacientes seguían con vida (85) confrontando así los pobres resultados de las series históricas.

No obstante aún hacen falta más datos clínicos de ensayos fase II y III que apoyen este protocolo de tratamiento combinado que muchos consideran todavía como experimental.

Actualmente la QT intraperitoneal se administra preferentemente como quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) en el transcurso de la intervención quirúrgica una vez realizada la citorreducción; en los inicios de esta nueva estrategia locorregional algunos centros defendieron el uso concomitante de quimioterapia intraperitoneal en el postoperatorio a través de catéteres peritoneales en lo que se denominó Quimioterapia Intraperitoneal Postoperatoria Precoz (en inglés EPIC) sin haberse objetivado ventajas en los estudios comparativos posteriores, hoy en día este tipo de administración está cayendo en desuso. Por último mencionar que en algunos centros, la HIPEC se combina con una dosis de quimioterapia intraoperatoria intravenosa de 5-FU-leucovorín en lo que se ha denominado QT bidireccional (86).

En las neoplasias mucinosas de apéndice la principal vía de diseminación es la peritoneal lo que conlleva que el tratamiento locorregional intensificado pueda tener un gran

impacto en la supervivencia de estos pacientes; para ello el uso de quimioterapia intraperitoneal resulta fundamental.

Farmacocinética de la QT intraperitoneal

El peritoneo es una estructura tridimensional que consta de una monocapa de células mesoteliales situada sobre una membrana basal y cinco capas de tejido conectivo conformando la primera línea de defensa frente a las metástasis peritoneales (87). En la cavidad peritoneal este complejo de tejido que rodea el espacio peritoneal forma una barrera que influye en la concentración de quimioterápico alcanzada a uno y otro lado de la misma.

Contrariamente a lo que se podría pensar, la resección del revestimiento mesotelial durante los procedimientos de peritonectomía altera poco las propiedades farmacocinéticas del peritoneo en el transporte de agentes quimioterápicos desde la cavidad peritoneal al plasma pues se mantiene la estructura de tejido conectivo (88). Como estudió Dedrick (89) la base farmacocinética del tratamiento intraperitoneal radica por un lado en posibilidad de intensificar la dosis mediante la instilación directa de quimioterápicos en la cavidad peritoneal y por otro en el retraso de su aclaramiento debido a la barrera plasma-peritoneal.

El aclaramiento peritoneal es inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su Peso Molecular (PM), por tanto al administrar por esta vía citostáticos de alto PM se obtendrán concentraciones muy elevadas en la cavidad peritoneal en comparación a las plasmáticas (90, 91) exponiendo a las células tumorales residuales a altas dosis de quimioterápicos manteniendo una limitada toxicidad sistémica. Los fármacos más empleados en el tratamiento intraperitoneal de la CMPOA (oxaliplatino y mitomicina C) cumplen estas

características si bien es cierto que no se han realizado estudios comparativos entre ambas que permitan recomendar uno sobre el otro.

Fenómeno de atrapamiento de células tumorales

Tiene lugar en los pacientes que son intervenidos sin emplear citostáticos intraperitoneales y supone que, en cirugías sin HIPEC, pequeños nidos de células queden atrapados en tejido cicatricial, el cual es rico en factores de crecimiento favoreciendo implantaciones peritoneales ulteriores y la consiguiente recidiva locorregional (92). La QT intraperitoneal intraoperatoria permite erradicar las células tumorales antes de producirse este fenómeno.

Beneficios de la hipertermia

Los citostáticos empleados antes de ser administrados en la cavidad abdominal, son diluidos en una gran cantidad de líquido, habitualmente 2 litros por cada m² de superficie corporal del paciente y posteriormente calentados hasta 41-43°.

Esta hipertermia aporta varias ventajas. En primer lugar, el calor por sí mismo es más tóxico para tejido tumoral y más cuanto menos vascularizado esté este tejido. En segundo lugar, la hipertermia aumenta la penetración de la quimioterapia en los tejidos. Por último y probablemente el factor más importante, el calor aumenta la citotoxicidad de los agentes quimioterápicos empleados ocurriendo esta sinergia sólo en la interfase entre la zona de calor y el tejido corporal (70).

Metodología de aplicación de la quimioterapia intraperitoneal. Técnica del coliseo

Tras la fase de citorreducción se dispone el campo quirúrgico para la administración de la HIPEC; los bordes de la piel se fijarán con una sutura monofilamento a un auto-retractor elevado, de tal manera que la propia piel del paciente forme una piscina o coliseo

que contendrá la solución instilada a la cavidad peritoneal; una máquina de perfusión se encargará de calentar y bombear el quimioterápico al abdomen recogiénolo de nuevo por cuatro drenajes intrabdominales y un perfusionista se encargará de regular la temperatura medida mediante dos sondas intrabdominales.

Durante la aplicación de HIPEC es preciso un estricto control intraoperatorio (Fig. 32-34) por parte de anestesia, tanto de la temperatura corporal que aumentará debido a la elevada temperatura de la solución (41-43°), como del ritmo de diuresis que debe ser aumentado durante la perfusión para minimizar la toxicidad renal de los citostáticos.



Fig. 32-34: Control intraoperatorio de temperatura mediante sondas intrabdominales, bomba de perfusión con control térmico y monitorización anestésica

Tras finalizar la infusión durante el tiempo predeterminado (que varía según el citostático) se succionará el líquido, se desmontará el coliseo y se continuará con la cirugía (fundamentalmente realizar las reconstrucciones digestivas y proceder al cierre). Ésta es la técnica abierta (Fig. 35), la más empleada hoy en día y que permite que el cirujano manipule continuamente las vísceras para favorecer la distribución de la QT. Algunos centros emplean técnicas en las que, o bien cierran la piel para administrar la QT a través de catéteres (técnica cerrada), o bien colocan dispositivos plásticos que se ajustan a la

mano del cirujano sin permitir el contacto entre la QT y el ambiente (técnica semiabierta) (Fig. 36).



Fig. 35 y 36: Técnica abierta y semiabierta

En algunos centros durante la infusión intraperitoneal se administran además fármacos intravenosos, de tal manera que a los restos tumorales les llega agente quimioterápico por dos vías distintas peritoneal e intravenosa (terapia bidireccional), de este modo, en nuestro centro cuando se emplea oxaliplatino como fármaco intraperitoneal se combina con una dosis de 5-FU y leucovorín intravenoso (86).

2.5.4. MORBIMORTALIDAD

Los procedimientos de CR y HIPEC son generalmente largos y técnicamente complejos por lo que suelen asociarse a una significativa morbilidad, especialmente aquellos en los que la citorreducción es extensa (93).

No obstante existe una falta de uniformidad en los criterios para medir esta morbilidad así como diferencias importantes en los distintos estudios en el tipo de quimioterápico empleado, la temperatura de perfusión, el abordaje quirúrgico o el tipo de tumor primario (93).

Para registrar las complicaciones quirúrgicas inicialmente los sistemas más utilizados fueron la clasificación de Clavien (94) o la clasificación de Elias (94); en los últimos años el sistema más empleado es el propuesto por el Instituto Nacional de Terminología en Salud Común conocido como Criterios Comunes para la Evaluación de Eventos Adversos (en inglés CTCAE) que informa sobre la morbilidad y la toxicidad relacionada con la cirugía y quimioterapia respectivamente (94, 95) facilitando una evaluación precisa y permitiendo comparaciones entre distintos estudios.

En general las tasas de morbilidad y mortalidad que experimentan los diferentes centros que realizan CR y HIPEC oscila entre 12-66% y 0-11% respectivamente (93). Sin embargo, estudios recientes en centros de alto volumen muestran tasas más bajas con mortalidad entre 0,9 y 5,8% (96). Como sucede con otros procedimientos complejos parece existir una curva de aprendizaje que se relaciona con los resultados sucediendo que según avanza la experiencia de cada grupo mejoran los resultados en cuanto a morbimortalidad (93).

Estas complicaciones pueden deberse a la propia cirugía, a la QT intraperitoneal o a un efecto sinérgico de ambas y no siempre es fácil conocer cuál es su origen como en el caso de la anemia postoperatoria. Las causas más comunes de mortalidad perioperatoria son la sepsis y fallo multiorgánico (96, 97).

En la literatura las complicaciones más frecuentes son las fugas anastomóticas (0-9%), fístula (0-23%), perforación intestinal (0-10%), sepsis intrabdominal (0-14%), abscesos (0-37%) e íleo intestinal (0-35%) (96). La tasas de reintervención tras el tratamiento varían de 0% a 23% (96). La principal causa de estas complicaciones parece estar ligada a la citorreducción aunque no está claro el papel de la HIPEC (93).

Las complicaciones más vinculadas a la HIPEC son los efectos tóxicos hematológicos (0-31%) y la insuficiencia renal (0-7%). La dosis máxima de quimioterapia intraperitoneal aún no ha sido identificada y debe seguir siendo investigada (93, 96).

Algunos estudios han demostrado que estado físico preoperatorio, dosis de quimioterapia, duración y extensión de la cirugía, número de resecciones viscerales y número de anastomosis digestivas se relacionan con la tasa de morbilidad como factores independientes (96, 98, 99). La existencia de una carcinomatosis extensa o la imposibilidad para realizar una citorreducción óptima también son importantes factores predictivos de morbilidad (93, 98-100).

Por todo esto resultan cruciales la cuidadosa selección preoperatoria de los pacientes y los adecuados cuidados postoperatorios para reducir al mínimo la incidencia y letalidad de complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a HIPEC.

Calidad de vida

Existen diversos estudios que muestran que tras un descenso inicial de bienestar físico y la funcionalidad tras la cirugía de CR y HIPEC se produce un retorno al bienestar físico y psíquico a los 3-6 meses de la intervención y que, para aquellos con síntomas preoperatorios, al año de la intervención se suele superar el nivel de calidad de vida que presentaban en la fase preoperatoria (101-104).

2.6. PRONÓSTICO

2.6.1. FACTORES PRONÓSTICOS

2.6.1.1. Estado físico y síntomas preoperatorios

La cirugía de CR y HIPEC implica una no desdeñable morbilidad, por lo que es preciso una cuidadosa selección de pacientes y son muchos los grupos que limitan los candidatos a pacientes menores de 75-80 años, con aceptable estado físico preoperatorio ($PS \leq 2$) y adecuada función hematológica, hepática, cardíaca y renal (105,106).

El estado físico preoperatorio (Tabla 5) se mide comúnmente mediante el “Performance Status” o PS (traducido como Estado Clínico o Estado de Desempeño) del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (en inglés ECOG) (107).

GRADO	“ECOG PERFORMANCE STATUS”
0	Totalmente asintomático, capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria sin restricciones
1	Presenta síntomas que le impiden realizar trabajos de alto requerimiento físico aunque se desempeña con normalidad en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente solo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno
2	El individuo es capaz de deambular y satisface la mayoría de sus necesidades personales solo pero no es capaz de desempeñar trabajo alguno y presenta síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche pero sin superar el 50% del día
3	Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria, necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas
4	Necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación. Permanece encamado el 100% del día
5	Muerto

Tabla 5: Obtención puntuación ECOG (107)

Aunque es lógico pensar que un mejor estado preoperatorio conlleve un mejor pronóstico la mayoría de los estudios con elevado número de pacientes no han evaluado el impacto de la situación preoperatoria en la supervivencia a largo plazo, si bien algunos trabajos centrados en otro motivo sí se ha mencionado relación significativa entre pacientes con buen estado preoperatorio y mayor supervivencia libre de enfermedad (108) o mayor supervivencia global (109).

En cuanto a los síntomas preoperatorios, la información disponible respecto a su implicación pronóstica es muy limitada en el contexto de la CMPOA, aunque como hemos visto los síntomas graves no tienden a aparecer hasta en estadios muy avanzados.

2.6.1.2. Cirugía previa (Prior Surgical Score)

La Puntuación de Cirugía Previa, en inglés Prior Surgical Score o PSS cuantifica la extensión de la cirugía que ha sido realizada al paciente con anterioridad al procedimiento de CR y HIPEC. A partir de las regiones empleadas en el cálculo del PCI y excluyendo las regiones 9 a 12 la puntuación se obtiene según se observa en la Tabla 6 (71).

Obtención de puntuación de cirugía previa (PSS)	
PSS = 0	Solo realizada biopsia
PSS = 1	Cirugía previa en una región
PSS = 2	2 a 5 regiones disecadas previamente
PSS = 3	Más de 5 regiones fueron disecadas

Tabla 6: Obtención de puntuación de cirugía previa (PSS)

Adaptada de Sugarbaker (71)

La asociación entre mayor PSS y peor pronóstico ha sido evaluada en varios trabajos donde se menciona la posibilidad de que esté motivada por un atrapamiento de células tumorales en el tejido cicatricial; también se señala la posibilidad de que el antecedente

de múltiples cirugías previas en distintas regiones pueda hacer la CR más difícil prolongando el tiempo operatorio traduciéndose en un mayor número de pacientes con citorreducciones incompletas (100,71).

2.6.1.3. Quimioterapia preoperatoria

La QT aún no tiene un papel bien definido en el contexto del tratamiento de la CMPOA; frecuentemente los pacientes referidos a centros con disponibilidad de CR y HIPEC han sido tratados previamente con citostáticos sistémicos, sin embargo, por los resultados de algunos trabajos (108, 110, 111) parece que su empleo puede asociarse a un peor pronóstico. En los últimos estudios al respecto está estableciéndose la idea de que tan solo puede resultar útil en aquellas CMPOA con histología de alto grado y/o con células en anillo de sello (69,112-114).

2.6.1.4. Grado histológico, presencia de células de anillo de sello y afectación de ganglios linfáticos

Las neoplasias apendiculares mucinosas con extensión peritoneal pueden presentar un amplio espectro de agresividad biológica y la supervivencia de los pacientes se ve afectada por el tipo histológico del que se trate. En los casos de bajo grado, pese a existir una amplia diseminación por toda la cavidad peritoneal, la afectación maligna de las superficies peritoneales es frecuentemente de carácter no invasivo. En el lado contrario, en los pacientes con carcinomatosis originada en neoplasias de alto grado, se produce con más frecuencia la invasión de distintas estructuras intrabdominales, lo que conlleva peor pronóstico a largo plazo.

Son muchos los trabajos que encuentran diferencias significativas en supervivencia en función de la histología constatando peor pronóstico a mayor agresividad histológica. (108, 109, 111, 115-121).

Paralelamente, la presencia de células en anillo de sello en estos tumores es también un signo de agresividad histológica y también se ha relacionado con una menor supervivencia (122, 123)

La inusual afectación linfática en la CMPOA supone la propagación de la enfermedad a través de una vía de diseminación distinta a la peritoneal asociándose este hecho a peor pronóstico como se ha observado en diversos estudios (120, 124, 125).

2.6.1.5. Extensión de la enfermedad-índice de carcinomatosis peritoneal (PCI)

Distintos trabajos (71, 120, 126) han destacado el valor pronóstico del PCI de tal manera que mayor extensión peritoneal se ha asociado con menor supervivencia, no obstante, al igual que el grado de citorreducción, solo se puede obtener este índice una vez comenzada la cirugía tras evaluar todo el abdomen. Cada vez con más frecuencia se estima este PCI a través de un PCI radiológico obtenido a partir del TC preoperatorio (127, 128). Este índice radiológico no permite una correlación exacta, pero nos da una información orientativa sobre el grado de extensión aunque los datos sugieren una tendencia a infraestimar esta extensión (129).

Es importante destacar que, aunque la extensión de la enfermedad tiene significación pronóstica, la presentación como enfermedad extensa no debe considerarse criterio de exclusión pues en la CMPOA es frecuente poder realizar CC óptimas pese a una muy elevada extensión peritoneal.

2.6.1.6. Grado de citorreducción

Es un indicador pronóstico cuantitativo, sin embargo tiene el inconveniente de que sólo se puede obtener de forma intraoperatoria pues se calcula después de realizar la citorreducción. En el caso de los tumores mucinosos apendiculares con extensión peritoneal una citorreducción óptima englobará los casos con CC-0 ó CC-1, es decir no enfermedad macroscópica o de menos de 0,25 cm de diámetro. Este límite ha sido adoptado debido a que es la profundidad estimada a la que los distintos agentes quimioterápicos pueden penetrar en los tejidos (71) de tal modo que incluso habiendo conseguido CC-1 el tumor queda tratado de forma completa.

La puntuación de CC es un indicador pronóstico mencionado en diversos trabajos (130,131) y tiene la peculiaridad de que es el único factor pronóstico que depende del cirujano, es por ello que, como expresa Shankar (132), deben emplearse todos los esfuerzos para conseguir una citorreducción óptima independientemente del tiempo que haga falta para conseguirlo. Este factor influye en la supervivencia independientemente de otros factores como el grado histológico y así está reflejado en una importante cantidad de estudios (100, 116, 117, 120, 121, 132).

2.6.1.7. Curva de aprendizaje

La curva de aprendizaje de un procedimiento complejo como la CR y HIPEC para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal ha sido estudiada por distintos autores que han observado su impacto pronóstico (133,134). En el contexto concreto de la CMPOA destacan el trabajo de Andréasson (134) en el que se observa cómo con el aumento de la experiencia progresivamente mejora en los resultados en cuanto a morbilidad y supervivencia.

2.6.1.8. Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales se han convertido en herramientas muy útiles en el diagnóstico y seguimiento de neoplasias epiteliales gastrointestinales pues son pruebas de bajo coste que proporcionan información clínica y tienen un importante valor en múltiples neoplasias intrabdominales (109). Los marcadores que están siendo más estudiados en el contexto de la CMPOA son el Ca19.9, CA125 y el CEA.

- CA125

Conocido también como MUC16, el marcador CA125 es una mucina de gran tamaño con un PM medio de entre 2,5 y 5 millones de Dalton (111). Se ha estudiado su función en el cáncer de ovario como facilitador de adherencia entre células tumorales y mesotelio peritoneal favoreciendo la implantación de metástasis peritoneales (135), así como su papel protector de células cancerígenas frente a respuestas inmunes (136), evitando las respuestas citotóxicas antitumorales mediadas por células “natural killer”(137). Su valor normal es de <35UI/ml (aunque con pequeñas variaciones según el laboratorio) y actualmente está en auge el estudio de las implicaciones pronósticas de la elevación preoperatoria de este marcador en el contexto de la CMPOA.

- Ca19.9

Conocido también como antígeno carbohidrato 19-9 o antígeno sializado de Lewis, el marcador Ca19.9 es uno de los ligandos principales de las selectinas E y P que se expresan en las células endoteliales y mesoteliales humanas. Las selectinas son esenciales en la adhesión y extravasación de leucocitos y desempeñan un importante papel en el establecimiento de metástasis hematógenas (111). Recientemente, se ha demostrado en modelos animales que la interacción Ca19.9 - selectina está fuertemente correlacionada con el desarrollo de la diseminación peritoneal de células cancerosas (138). Su valor

normal es $<37\text{Ui/ml}$ (aunque con pequeñas variaciones según el laboratorio) y su elevación ha demostrado importancia pronóstica en tumores tan distintos como los hepatobiliares, pancreáticos o colorrectales (139); en los últimos años se han multiplicado los trabajos que han encontrado relación entre sus niveles y el pronóstico de la CMPOA tratada mediante CR y HIPEC (138-141).

- CEA

Conocido como antígeno carcinoembriogénico, el marcador CEA es un antígeno oncofetal codificado por el cromosoma 19 de expresión selectiva epitelial que puede elevarse en el contexto de procesos benignos (enfermedades hepáticas, lesiones inflamatorias, especialmente del tracto digestivo, infecciones, traumas, infartos, enfermedad vascular y del colágeno, daño renal) o malignos (tumores del tracto gastrointestinal, pulmón, mama, ovario y útero) (142). En el contexto de la CMPOA existen resultados heterogéneos en los trabajos que han intentado asociar sus niveles con el pronóstico de los pacientes tratados con CR y HIPEC (109, 111, 140-147).

2.6.1.9. Inmunohistoquímica

Mediante estudios inmunohistoquímicos se ha encontrado que, a diferencia de los tumores de origen ovárico con extensión peritoneal, en la CMPOA las células son positivas para CK20 con expresión variable de CK7 existiendo algún trabajo (108) que sugiere que una menor expresión de CK20 se relaciona con mayor agresividad y menor supervivencia a 5 años.

Se ha estudiado por IHQ el abundante material mucinoso de la CMPOA objetivando que está formado principalmente por mucina tipo MUC 2 y en menor medida por MUC5AC

y MUC5B (148) y se ha visto que mayores proporciones de mucina tipo MUC2 se asocian a histologías más agresivas (149,150).

Este exceso de mucina en la cavidad abdominal favorece el deterioro clínico progresivo derivando en obstrucción intestinal (148); además, al lubricar y envolver a las células tumorales facilita su diseminación intrabdominal y las protege del reconocimiento inmune y de la quimioterapia (151), lo que abre la puerta al estudio de distintas terapias dirigidas específicamente contra la mucina en el contexto de la CMPOA (148,151).

2.6.1.10. Factores genéticos

El gen p53 es un gen supresor de tumores situado en el cromosoma 17p cuya sobreexpresión se ha asociado con mayor agresividad y peor pronóstico en el carcinoma colorrectal (152). En los últimos años diversos trabajos han estudiado esta sobreexpresión en los tumores mucinosos apendiculares encontrando asociación con una histología más agresiva (153) y demostrando una menor supervivencia a 5 años (152,154). No ha sucedido lo mismo con el estudio de las mutaciones de K-RAS en las que no se han observado diferencias significativas en supervivencia (152).

El Factor de Crecimiento Vascular Endotelial, en inglés Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) es una familia de 7 glicoproteínas que se unen a receptores tirosinkinasa y que al activarlos inician señales para promover la neovascularización; su expresión se ha correlacionado con pronóstico y prevalencia de metástasis en el carcinoma colorrectal (155). Existen estudios que demuestran cómo, en la CMPOA, expresiones aumentadas de VEGF se relacionan con menor supervivencia global (156). Recientemente se ha estudiado la expresión de su receptor principal, el VEGFR-2, observando una relación entre mayor expresión y menor supervivencia global sugiriendo valorar el

antiangiogénico bevacizumab como parte del tratamiento (155). En 2014 Passot (157) comprobó cómo tras un aumento inicial, la carga intraperitoneal de VEGF descendía progresivamente tras la intervención de CR y HIPEC y como el uso de bevacizumab preoperatorio permite disminuir esta carga de VEGF, algo ya sugerido previamente por Logan-Collins (156).

Por último mencionar el trabajo de Levine (158) en el que en carcinomatosis peritoneal de origen apendicular realiza un estudio de la expresión genómica en las células tumorales obteniendo grupos fenotípicos de mejor y peor pronóstico.

2.6.1.11. Factores microbiológicos

Semino - Mora (149) estudió la presencia de bacterias en la cavidad peritoneal de 16 pacientes con CMPOA detectando bacterias en todos los casos predominando el hallazgo de *H. pylori* y en menor medida *P. aeruginosa*. La densidad bacteriana y la expresión de MUC 2 fue significativamente más elevada en los tumores más agresivos sugiriendo un papel de las bacterias en la expresión de MUC-2 y proponiendo que su presencia y la inflamación que conllevan promueven la carcinomatosis. Más adelante esta autora (159) emplea un régimen antibiótico preoperatorio en 14 de 48 pacientes con CMPOA objetivando menor densidad bacteriana en el grupo tratado así como menor expresión de betacatenina (proteína implicada en la carcinogénesis).

Gilbreath (160) publica posteriormente un estudio detallado del microbioma encontrado en pacientes con CMPOA apoyando también uso de antibióticos preoperatorios para mejorar su pronóstico. Actualmente hay un estudio en marcha iniciado en enero de 2015 (NCT02387203) con objeto de confirmar la implicación pronóstica del tratamiento antibiótico (161).

2.6.1.12. Otros factores pronósticos

Se ha estudiado también si la forma de administrar la QT perioperatoria tiene alguna implicación pronóstica; los resultados de los estudios parecen indicar que la administración mediante quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (EPIC en inglés) no ofrece ventajas en supervivencia sobre la HIPEC aislada (116, 120) y un estudio de Sorensen (162) para comparar ambas técnicas en CMPOA tampoco encuentra datos que apoyen el uso de EPIC; paulatinamente se ha abandonado su uso en favor de la estrategia HIPEC. No se han realizado estudios sólidos que comparen los dos citostáticos intraperitoneales más empleados (mitomicina C y oxaliplatino) por lo que no hay información sobre su implicación en cuanto a pronóstico.

Con respecto al género de los pacientes existen datos heterogéneos, sin embargo hay varios estudios que muestran que mujeres con CMPOA cuentan con mejor pronóstico que los varones de forma significativa (109, 111, 116, 120, 147,163) si bien es algo que no está bien establecido.

Es destacable que varios trabajos han obtenido que aquellos pacientes con mayores requerimientos de volumen transfusional durante la intervención presentan peor pronóstico a largo plazo (120, 163,164). Por último, mencionar que también se ha señalado la realización de repetidas cirugías de CR y HIPEC como factor asociado a menor supervivencia (165) y la posible importancia pronóstica de la elevación de marcadores inflamatorios como la PCR (147).

2.6.2. CLASIFICACIONES PRONÓSTICAS

En los inicios del tratamiento mediante CR y HIPEC se fueron desarrollando clasificaciones cuantitativas con utilidad clínica e implicación pronóstica en el

tratamiento de la carcinomatosis focalizándose en neoplasias de origen colorrectal (126): el grado de citorreducción, el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI), el índice de carcinomatosis peritoneal simplificado del instituto del cáncer holandés (166), la clasificación de Gilly desarrollada en Lyon(167) o el Sistema pronóstico holandés (169). En esta última clasificación propuesta por Verwaal se combinaron varios factores para crear una puntuación pronóstica (PS) multiplicando cada coeficiente por un factor (Fig.37 y 38).

$$PS = 0,592C + 1,875R + 0,448D + 0,487H + 0,343Re$$

PS I	PS<2,65
PS II	PS (2,65-3,35)
PS III	PS>3,35

Fig. 37 y 38: Obtención de clasificación pronóstica de Verwaal para carcinomatosis de origen colorrectal (169)

En la fórmula C (colon) y R (recto) representan la ubicación del tumor primario (colon o recto, 1, de lo contrario, 0), D es el grado de histológico (bajo grado o moderado, 1; alto, 2), H es el aspecto histológico (células en anillo de sello, 2; no de células en anillo de sello, 1) y Re es el número de regiones afectadas (1-7) , según la puntuación obtenida los pacientes quedarán divididos en 3 grupos pronósticos (PS I, PS II y PS III) (169).

Posteriormente en 2009 Pelz (170) propuso una nueva clasificación pronóstica para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal que integraba factores clínicos, histológicos y de extensión de la enfermedad que ha alcanzado importante difusión y sobre la cual se han venido publicado distintos estudios con elevado número de pacientes que la han validado (171,172).

Esta clasificación cuyas siglas en inglés son PSDSS (Tabla 7) se traduce como Clasificación de Severidad de la Enfermedad de Superficie Peritoneal (170). Destaca en ella la consideración de la clínica que el paciente presenta antes de la intervención como factor pronóstico, de tal modo que divide a los pacientes en asintomáticos, pacientes con síntomas leves (dolor abdominal leve, pérdida de peso < 10%, ascitis asintomática) y pacientes con síntomas graves (dolor abdominal que no remite, pérdida de peso >10%, ascitis sintomática y obstrucción intestinal). Además tiene en cuenta la extensión de la enfermedad medida como PCI, la afectación ganglionar y la histología del tumor (grado de diferenciación y presencia de células en anillo de sello).

Síntomas clínicos	Extensión de la enfermedad	Histopatología del tumor
Asintomático - 0 ptos	PCI<10 - 1 pto	Bajo grado o Moderado grado y N0 - 1 pto
Síntomas leves - 1 pto	PCI 11-20 - 2 ptos	Moderado grado y N1/N2+ - 3 ptos
Síntomas graves - 6 ptos	PCI>20 -7 ptos	Alto grado o células en anillo de sello - 9 ptos

Tabla 7: Obtención puntuación PSDS, adaptado de Pelz (170)

Según la puntuación obtenida los pacientes se clasifican en cuatro grupos de severidad (PSDS I, II, III y IV) que presentan distinta supervivencia global (Tabla 8).

Grupo de severidad	PSDS I	PSDS II	PSDS III	PSDS IV
Puntos totales	2-3 puntos	4-7 puntos	8-10puntos	>10 puntos

Tabla 8. Clasificación PSDS según puntuación obtenida, adaptado de Pelz (170)

En 2014 Esquivel (173) propone otra clasificación de riesgo centrada en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen apendicular en la cual tiene en cuenta distintas características sobre la histología del tumor (citología, arquitectura, mucina extraapendicular, epitelio extraapendicular e invasión), la extensión de la enfermedad y la forma de diseminación peritoneal obteniendo cuatro grupos pronósticos con diferencias significativas en términos de supervivencia global. Sin embargo los criterios histológicos y de diseminación peritoneal no son fáciles de obtener y esta clasificación no ha tenido eco en otras publicaciones.

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento tradicional de la carcinomatosis peritoneal mucinosa de origen apendicular basado en intervenciones quirúrgicas repetidas de citorreducción ha sido ineficaz para lograr la curación de los pacientes pues persigue eliminar la máxima cantidad de enfermedad tumoral en cada cirugía sin poder llegar a eliminar los restos microscópicos que desencadenan recidivas peritoneales con elevada frecuencia.

Una nueva forma de tratamiento se está abriendo paso como terapia de elección basada en una cirugía de citorreducción intensificada empleando quimioterapia intraperitoneal a temperatura elevada. Dicha estrategia, que requiere de una importante infraestructura y curva de aprendizaje, es llevada a cabo en centros de referencia seleccionados.

Actualmente, en los pacientes que reciben este tratamiento, no está bien clarificado el papel de los distintos factores clínicos, histológicos y bioquímicos en el pronóstico de esta enfermedad tan proclive a la recidiva. El estudio del impacto de estos factores pronósticos, factible en un centro de referencia de tratamiento de carcinomatosis peritoneal, puede permitir obtener una clasificación de riesgo basada en dichos factores. Además de una herramienta útil de cara a la planificación del seguimiento postoperatorio a largo plazo, esta clasificación puede ser importante en la selección de pacientes permitiendo en pacientes de alto riesgo evitar una cirugía que está gravada con una no desdeñable morbilidad.

Dado que nuestra institución, el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, es uno de los centros de experiencia reconocida para el tratamiento de esta enfermedad, nos proponemos evaluar la morbilidad, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad que obtiene esta técnica en pacientes con CMPOA así como realizar un estudio en profundidad de sus factores pronósticos permitiendo obtener una clasificación pronóstica aplicable en la práctica clínica.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La aproximación al tratamiento de la Carcinomatosis Mucinoso Peritoneal de Origen Apendicular está cambiando desde la clásica estrategia de intervenciones quirúrgicas repetidas destinadas a la eliminación de la carga tumoral macroscópicamente visible a un tratamiento basado en cirugía radical de citorreducción óptima combinado con una intensificación basada en quimioterapia intraperitoneal a alta temperatura que es capaz de eliminar, no solo la enfermedad macroscópica, sino también aquellos nichos celulares microscópicos responsables de las recidivas peritoneales.

A partir de esta conjetura queremos evaluar mediante este trabajo la eficacia y seguridad de esta estrategia indagando sobre la importancia de los distintos factores pronósticos y tratar de establecer una clasificación de riesgo para los pacientes que se sometan a este tratamiento radical.

Nuestras hipótesis sostienen que:

- 1) El tratamiento de la Carcinomatosis Mucinoso Peritoneal de Origen Apendicular mediante Citorreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica es eficaz en términos de supervivencia, permitiendo alcanzar la curación de esta enfermedad.
- 2) El tratamiento de la Carcinomatosis Mucinoso Peritoneal de Origen Apendicular mediante Citorreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica es seguro en términos de morbilidad y mortalidad.
- 3) La supervivencia global se puede predecir basándose en criterios clínicos, histológicos, bioquímicos y en función de los hallazgos intraoperatorios.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVOS PRIMARIOS

- 1) Estudiar la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de Carcinomatosis Mucinoso Peritoneal de Origen Apendicular tratados con Citorreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica.
- 2) Evaluar la morbimortalidad de este procedimiento.
- 3) Estudiar el impacto pronóstico de los distintos parámetros clínicos, bioquímicos, histológicos y de los hallazgos intraoperatorios en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de estos pacientes.
- 4) Establecer una clasificación pronóstica con aplicabilidad clínica basada en los resultados obtenidos y la evidencia disponible en la literatura.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1- Estudiar la relación entre elevación de marcadores tumorales preoperatorios con extensión de la enfermedad intrabdominal y grado de diferenciación del tumor
- 2- Determinar la importancia de la curva de aprendizaje del procedimiento en cuanto a morbilidad, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. ÁMBITO

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo III, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

5.2. PERÍODO DE ESTUDIO

El período abarcó desde enero del año 2000 hasta junio de 2014.

5.3. POBLACIÓN

Pacientes con carcinomatosis mucinosa peritoneal de origen apendicular, diagnosticados clínicorradiológicamente y con estudio anatomopatológico tratados de inicio en nuestro centro o transferidos desde otros centros hospitalarios de España al Servicio de Cirugía III del Hospital General Universitario Gregorio Marañón con el diagnóstico de carcinomatosis mucinosa peritoneal de origen apendicular.

Todos los pacientes fueron informados acerca del procedimiento, de la morbilidad y mortalidad asociada y de la expectativa en la supervivencia.

Todos los pacientes incluidos en este estudio dieron su consentimiento informado por escrito para ser intervenidos mediante CR y HIPEC

5.4. MUESTRA

Se analizaron 84 pacientes con diagnóstico clínico y patológico de CMPOA que fueron sometidos a 112 procedimientos de CR y HIPEC en el Hospital General Universitario

Gregorio Marañón de Madrid.

5.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con carcinomatosis mucinosa peritoneal, menores de 75 años, con “performance status” igual o menor a 2, sin enfermedad cardíaca, pulmonar, renal y/o hepática grave.

Ausencia de enfermedad tumoral a distancia no hepática y/o enfermedad hepática o linfática irresecable.

Pacientes que hayan comprendido la magnitud de la intervención y que dieron su consentimiento por escrito para ser sometidos a éste procedimiento.

5.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes mayores de 75 años, con “performance status” mayor a 2, con enfermedad cardíaca, pulmonar, renal y/o hepática grave.

Presencia de enfermedad tumoral a distancia no hepática y/o enfermedad hepática o linfática irresecable.

5.7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional analítico, retrospectivo, de cohortes no aleatorizado.

Se recogieron retrospectivamente datos de tipo:

- Demográficos: Edad, sexo, número de procedimientos por paciente, clasificación ASA, “performance status”, histología previa, número y tipo de tratamientos previos (cirugía/QT/RT) a la intervención de CR y HIPEC, presencia de síntomas preoperatorios.
- Marcadores tumorales preoperatorios: Cifra preoperatoria inicial de marcador CA125, Ca19.9, y CEA.
- Relativos al tumor: Histología y grado de diferenciación, presencia de células en anillo de sello, clasificación como tumor primario o recidiva, progresión de grado histológico en la recidiva, afectación ganglionar, presencia de metástasis a distancia.
- Relativos al procedimiento quirúrgico: Número de cirugías previas al procedimiento, fecha de la intervención, extensión de la enfermedad medida como PCI, número de resecciones viscerales, número de peritonectomías, grado de citorreducción, necesidad de ostomías urinarias o digestivas y su carácter definitivo o transitorio, número de anastomosis digestivas, número de hemoderivados trasfundidos, tiempo total de la intervención.
- Relativos a la quimioterapia intraoperatoria/perioperatoria: Tipo y dosis de quimioterapia intraperitoneal, tipo y dosis de quimioterapia intravenosa concomitante, tipo y dosis de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria, temperatura y tiempo de perfusión, realización de reducción de dosis de quimioterápico y su motivo.
- Morbimortalidad: Tipo, número y gravedad (según CTCAE v.4.0) de complicaciones postoperatorias registrando necesidad de reintervención y aparición de: hemoperitoneo, fístula intestinal, perforación intestinal, absceso intraabdominal, dehiscencia anastomótica, fístula urinaria, infección urinaria, disfunción urinaria, distrés respiratorio, infección respiratoria, tromboembolismo pulmonar, derrame pleural, infección de catéter venoso central, trombosis catéter venoso central, evisceración, infección de herida quirúrgica. Mortalidad perioperatoria (hasta 30º día) y mortalidad intrahospitalaria

- Estancia hospitalaria: Duración de estancia hospitalaria y duración de estancia en servicio de UCI.
- Seguimiento: Aparición de recidiva, fecha y localización de la misma, fecha de mortalidad en el seguimiento.

5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS versión 20; para la elaboración de gráficos se empleó además el programa Statghaphics centurión XVI y el programa Excel versión 2013.

Las variables continuas fueron expresadas como media, Desviación Estándar (DE), mediana y Rango Intercuartil (RIQ) (en caso de distribución no normal) . Las variables categóricas fueron descritas como frecuencia y porcentaje.

En análisis estadístico de los datos se catalogó el “performance status” preoperatorio en dos grupos: un grupo PS 0-1, que equivale a una situación preoperatoria favorable y un grupo con el resto de pacientes (PS >1); para el análisis de síntomas preoperatorios los pacientes fueron divididos en tres grupos: asintomáticos, pacientes con síntomas graves tomándose como tales la obstrucción intestinal establecida, estado caquéctico y el dolor abdominal incapacitante y un grupo de pacientes con síntomas leves, aquellos que no cumplen las condiciones de los otros dos grupos.

Los marcadores tumorales se estudiaron de forma dicotómica (normales/elevados) y en el caso de CA125 y Ca19.9 también divididos en segmentos: Niveles normales, niveles entre el límite superior de la normalidad y 60UI/ml y niveles superiores a 60UI/ml. Para evaluar la relación entre marcadores elevados y grado de diferenciación desfavorable

(moderado-alto) y la relación entre marcadores elevados y enfermedad peritoneal extensa (PCI>20) se empleó el test Chi cuadrado.

El grado de diferenciación se dividió en alto grado, bajo grado y un grado intermedio el cual en muchos casos fue detallado inicialmente por el propio patólogo como intermedio y en los restantes se clasificaron en este grupo aquellos con rasgos intermedios entre alto y bajo grado siguiendo la descripción de Ronnett para PMCA-I. Se realizó una comparativa entre tumores de bajo grado frente a alto grado y grado intermedio de forma agrupada.

La extensión de la enfermedad peritoneal medida en PCI se catalogó en cuatro grupos: PCI menor o igual a 10, de 11 a 20, de 21 a 30 y superior a 30. En su análisis estadístico además se investigó la comparación entre PCI menor o igual a 10 frente a PCI superior a 10 y PCI menor o igual a 20 frente a PCI mayor a 20.

En el análisis del tipo de quimioterápico empleado se analizaron de forma agrupada los distintos fármacos aunque a distintas dosis catalogando los grupos en: Mitomicina C, oxaliplatino y otros.

En cuanto al grado de citorreducción, además del análisis de los cuatro grupos (CC0, CC1, CC2, CC3), se realizó un análisis dividiendo los pacientes en dos grupos: CC0-CC1 (considerado en la literatura como citorreducción óptima) frente a CC2-CC3 (considerado citorreducción incompleta).

Los resultados primarios fueron aparición de recidiva y mortalidad. Exploramos las asociaciones entre variables pre e intraoperatorias y resultados primarios.

El método de Kaplan-Meier fue utilizado para calcular la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. Las diferencias entre grupos en el análisis de Kaplan-Meier fueron probadas con el test log-rank.

Para evaluar la curva de aprendizaje se realizó una comparación entre pacientes intervenidos en un primer periodo entre 2000 y 2007 con los de un segundo periodo desde 2008 en adelante. Se eligió esta división considerando que a principios de 2008 se alcanzó la cifra de 140 pacientes intervenidos en nuestra institución mediante CR y HIPEC (número mínimo de procedimientos estimados en la literatura para completar la curva de aprendizaje en cirugía de CR y HIPEC) ya que además de la carcinomatosis mucinosa de origen apendicular en nuestro centro también se aplica este tratamiento para carcinomatosis de origen gástrico, ovárico, colorrectal y tumores primarios peritoneales. Se realizó una comparación entre los dos grupos en cuanto a duración de intervención quirúrgica, número de complicaciones graves postoperatorias, días de estancia en UVI, días totales de estancia, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Se empleó la prueba “t de student” para muestras independientes para comparar la duración de la cirugía (variable con distribución normal); para comparar el número de complicaciones graves, los días totales de estancia y los días de estancia en UCI (variables con distribución no normal según test de “Kolmogorov-Smirnov”) se empleó la prueba “U de Mann Whitney”. En el análisis de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad se empleó el método de “Kaplan-Meier” y las diferencias entre grupos fueron probadas con el test log-rank

En la elaboración de la clasificación pronóstica propuesta se tuvieron en cuenta los factores pronósticos ya establecidos en la literatura, en especial los incluidos en la clasificación descrita como PSDSS (170), adicionalmente, como novedad, tras realizar el análisis univariante se incluyeron factores pronósticos con significación estadística en nuestro estudio: Presencia preoperatoria de síntomas, estado clínico preoperatorio o marcadores tumorales Ca125 y Ca19.9.

Para obtener las distintas puntuaciones para cada factor se tuvo en cuenta tanto la evidencia disponible como el peso de los distintos factores en nuestro estudio multivariante.

Los factores pronósticos elegidos para formar parte de la clasificación pronóstica fueron: Presencia de síntomas, estado físico preoperatorio, niveles preoperatorios de Ca19.9, niveles preoperatorios de Ca125, grado de citorreducción (CC), grado de diferenciación del tumor y extensión peritoneal de la enfermedad (PCI). La presencia/ausencia de células en anillo de sello se agrupó con el grado de diferenciación. Por tanto, nuestra clasificación pronóstica se identificará con el acrónimo **SEMCHE** (Síntomas, Estado físico preoperatorio, Marcadores tumorales preoperatorios Ca19.9 y CA125, Citorreducción, Histología y Extensión de la enfermedad peritoneal).

A partir de estos factores y teniendo en cuenta los elementos mencionados la puntuación de la clasificación de riesgo que se empleó es la reflejada en la Tabla 9.

<u>S</u> íntomas preoperatorios	<u>E</u> stado físico preoperatorio	<u>M</u> arcadores tumorales preoperatorios	
		Ca19.9 preoperatorio	Ca125 preoperatorio
No - 0 pts	Ps (0-1) - 1 pto	Normal -0 pts	Normal - 0 pts
Leves -1 pto	Ps(2-4) - 5 pts	37 a 60UI/ml -1 pto	35 a 60UI/ml – 2 pts
Grave -5 pts		Más de 60UI/ml -3 pts	Más de 60UI/ml - 4 pts
<u>G</u> rado <u>C</u> itorreducción(CC)		<u>H</u> istología (Grado diferenciación – C. anillo sello)	<u>E</u> xtensión peritoneal(PCI)
Completa (CC0.CC1) - 1 pts		Bajo - 0 pts	Menos de 10 - 0 pts
Incompleta (CC2-CC3) - 5 pts		Intermedio - 1 pto	De 11 a 20 - 1 pto
		Alto o células anillo de sello - 3 pts	21-39 - 3 pts

Tabla 9: Obtención de puntuación para la nueva clasificación de riesgo “SEMCHE”

Se calculó la puntuación total para cada paciente siguiendo estas pautas. Posteriormente para establecer los puntos de corte que permitieran separar a los pacientes en tres grupos (riesgo alto, intermedio y bajo) se realizó un análisis de supervivencia sobre los 84 pacientes empleando cuatro distintos modelos de puntos de corte; el modelo más representativo fue aquel en el que los puntos de corte fueron 0-6, 7-13 y 14-28, de tal modo que la clasificación de riesgo elegida según la puntuación alcanzada fue la reflejada en la tabla 10.

Grupos de riesgo	
SEMCHE I - Riesgo bajo	2-6 puntos
SEMCHE II - Riesgo intermedio	7-13 puntos
SEMCHE III - Riesgo alto	14-28puntos

Tabla 10: Grupos de riesgo según puntuación obtenida

La supervivencia global de los tres grupos de la clasificación de riesgo propuesta (tras aplicar la clasificación SEMCHE a todos nuestros pacientes) fue evaluada con el análisis de riesgos proporcionales de Cox.

5.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El trabajo que exponemos se ve afectado por las características inherentes a los estudios de cohortes con análisis de datos retrospectivos; por un lado posee las ventajas de dicho tipo de estudios, tratándose de una buena herramienta para inferir causalidad ya que los diferentes tratamientos administrados preceden en el tiempo a los resultados que se

pretenden conocer que en nuestro caso concreto es el pronóstico y la supervivencia. Asimismo se trata de un estudio de elaboración más rápida que los estudios prospectivos puesto que al iniciar el estudio ya disponemos de todos los datos que queremos obtener y analizar.

Por otro lado, tenemos las desventajas típicas de este tipo de estudios. Como inconveniente más relevante nos vemos expuestos a que la información ha sido transcrita por terceros en el pasado lo que en algunos casos hace difícil la obtención de los datos precisos que se necesitan conocer de cada paciente. Además de esto no tenemos un control tan estrecho sobre la obtención meticulosa de estos datos si lo comparamos con la obtención de los mismos a través de formularios predefinidos, lo que sí sería posible en un estudio prospectivo.

Además algunos protocolos diagnósticos y terapéuticos han sufrido evolución durante los años que conforman el periodo de estudio lo que hace que se pierda homogeneidad en este sentido.

En este estudio no realiza una comparación entre dos grupos de tratamiento; desde el punto de vista metodológico sería muy interesante comparar un grupo tratado con cirugía de citorreducción volumétrica (“debulking”) y otro mediante cirugía con CR y HIPEC, sin embargo, a la luz de los resultados en supervivencia global de las series recientes con CR y HIPEC, un estudio de esas características plantearía importantes problemas éticos.

Por último nuestra clasificación propuesta no tiene posibilidad comparativa con la literatura ya que no existe una clasificación pronóstica validada para el tratamiento de la CMPOA mediante CR y HIPEC.

En conjunto podemos decir que se trata de un estudio de cohortes retrospectivo que pese a las limitaciones anteriormente apuntadas nos sitúa en un nivel de evidencia IIb y un grado de recomendación B de la US Agency for Health Research and Quality (174).

RESULTADOS

6.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

6.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

Nuestra serie recoge un total de 84 pacientes tratados mediante 112 procedimientos de CR y HIPEC. De éstos, 65 pacientes fueron sometidos a un solo procedimiento, 12 pacientes a dos procedimientos 6 pacientes a tres procedimientos y 1 paciente a cinco procedimientos. La mediana de seguimiento fue de 48 meses.

La edad promedio de nuestra serie es de 57 años con un rango de 27 a 75 años y una desviación estándar de 12,14. La distribución según el género fue de 54 casos (64,3%) en mujeres y 30 casos (35,7%) en varones (Fig. 39).

Al momento de ser sometidos a un procedimiento de citorreducción y quimioterapia intraperitoneal, la mayoría de los pacientes no padecían de enfermedades graves concomitantes; el 85,7% de los pacientes pertenecían al estadio I o II de la clasificación del American Society of Anesthesiologists (ASA) (Fig. 40).

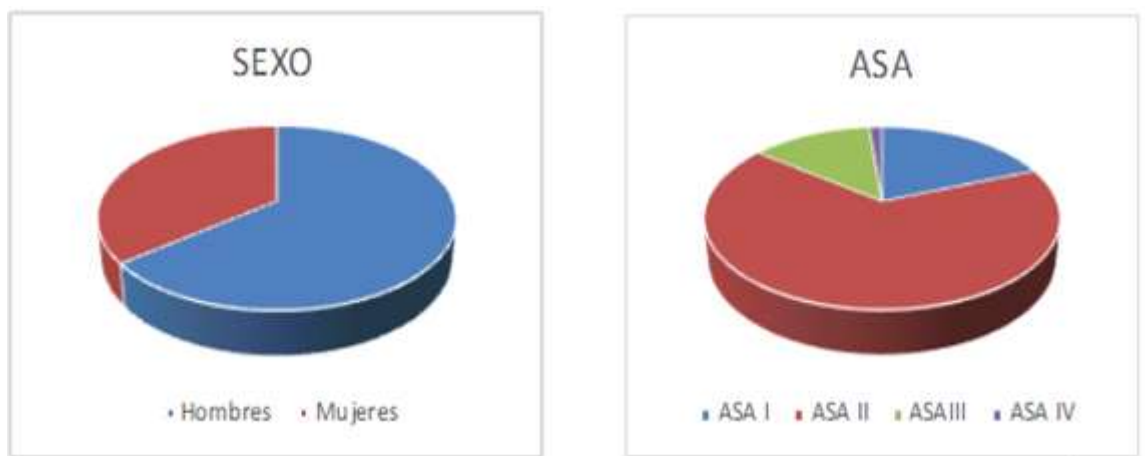


Fig. 39 y 40: Gráfico de distribución por sexo y ASA

El 92,8% de los pacientes presentaban un “performance status” preoperatorio de 0 ó 1, es

decir la mayoría de los pacientes no estaban hospitalizados, tenían una condición de vida basal que les impedía realizar trabajos de alto requerimiento físico aunque se desempeñaban con normalidad en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros.

Del total de pacientes, 44 casos (un 52,4% de la serie) fueron tratados mediante CR y HIPEC por recidiva tumoral, mientras que 40 de los pacientes (un 47.6% de los casos), se trataron por enfermedad maligna peritoneal sincrónica con el tumor primario (Fig.41).

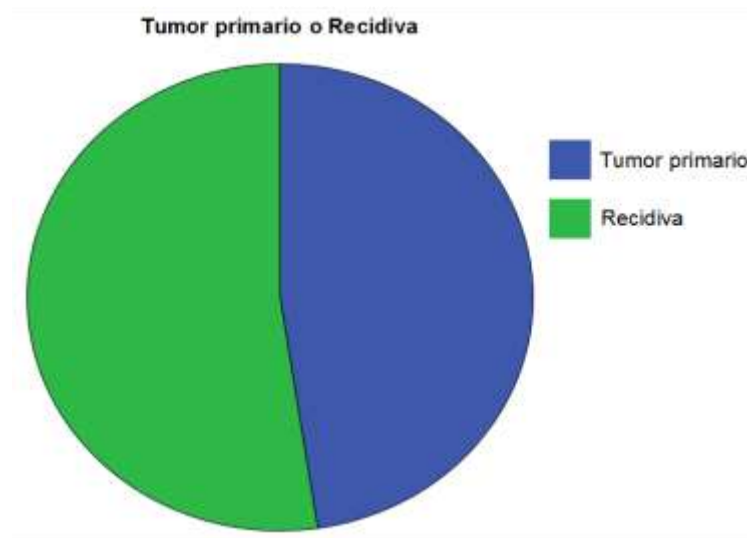


Fig. 41: Gráfico de distribución tumor primario/recidiva

De los 84 pacientes de la serie, 64 pacientes, (un 76,2%) habían recibido algún tratamiento estándar previo. 56 pacientes (66% de los casos) contaban con una o más cirugías abdominales previas en relación al tumor, 23 pacientes (27% de los casos) habían recibido uno o más ciclos de quimioterapia sistémica y sólo 1 paciente (1,2% de los casos) había recibido radioterapia previa (Fig.42).



Fig. 42: Gráfico de pacientes con tratamientos previos

6.1.2. MARCADORES TUMORALES PREOPERATORIOS

Se han estudiado los niveles séricos preoperatorios de los marcadores Ca19.9, CEA y Ca125 (Fig.43).

El Ca19.9 se encontró elevado en el 36,9% de los pacientes estudiados, estando la media de los niveles en 291,7 UI/ml, la mediana en 29, con un rango intercuartil de 8,9 a 141,5 y un rango de 0 a 9510 UI/ml.

El CA125 se encontró elevado en el 21,4% de los pacientes, estando la media de los niveles en 37,8 UI/ml la mediana en 20, con un rango intercuartil de 7,5 a 43,25 y un rango de 1 a 225 UI/ml.

El CEA se encontró elevado en el 50% de los pacientes, estando la media de los niveles en 26,2 ng/ml la mediana en 9,0, con un rango intercuartil de 2,27 a 28,9 y un rango de 0,3 a 267 ng/ml.

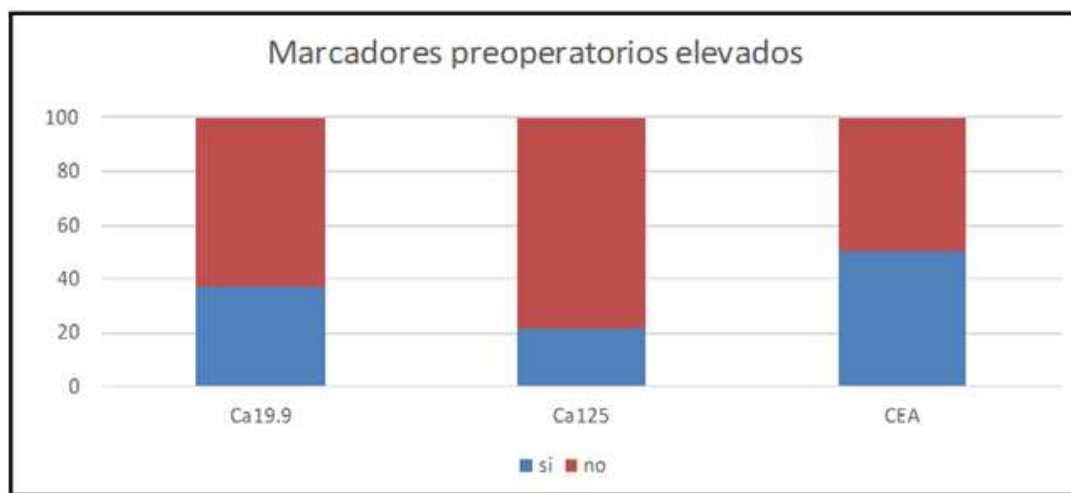


Fig. 43: Porcentaje de pacientes con marcadores elevados (Ca19.9, Ca125 y CEA)

6.1.3. DATOS DEL TUMOR

De los 84 pacientes tratados, 48 pacientes (un 57,1 % de los casos) contaban con histología catalogada de bajo grado, 16 pacientes (un 19% de los casos) histología de alto grado y 20 pacientes (un 23,8% de los casos) fueron catalogados como de grado moderado/intermedio.

Por tanto de forma agrupada un 57,1% de los casos eran de bajo grado y un 42,9% de grado intermedio o alto (Fig. 44).

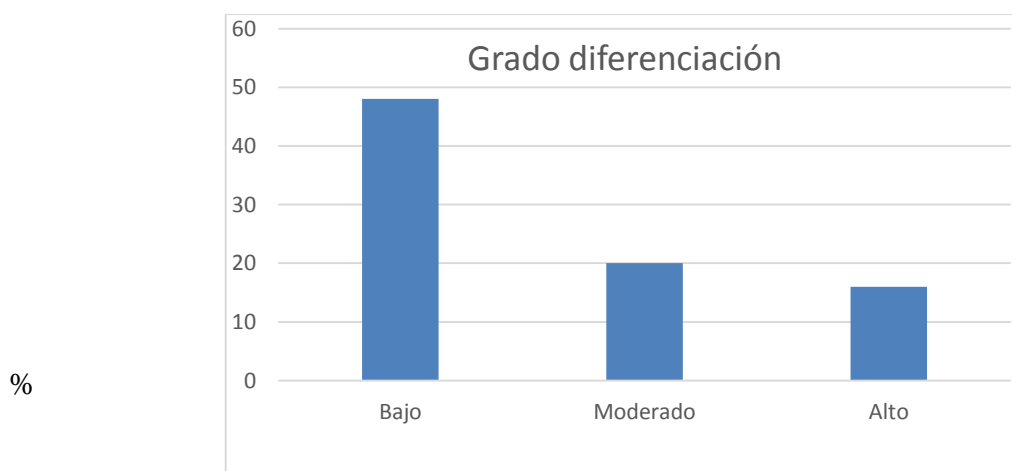


Fig. 44: Grado de diferenciación histológico

En la histología de 8 pacientes (un 9,5% de los casos) se hallaron células en anillo de sello, 7 de los cuales pertenecían a la categoría de alto grado y solo 1 a la de grado intermedio.

Tan sólo en 3 casos existió afectación ganglionar (dos en tumores de alto grado y uno en grado intermedio) y sólo en otros dos casos afectación a distancia a nivel hepático considerada resecable.

Durante el seguimiento de esta cohorte de pacientes, se observó progresión del grado de diferenciación, por tanto de la agresividad del tumor, en 3 pacientes. Dos de estos casos de grado intermedio a alto grado y 1 caso de bajo grado a grado intermedio.

6.1.4. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Se realizaron 112 procedimientos en pacientes desde enero del 2000 a noviembre del 2013.

La extensión de la enfermedad peritoneal según la valoración intraoperatoria del Índice de Carcinomatosis Peritoneal, tuvo una media de 21,17 puntos con una desviación típica de 11,4, una mediana de 22 y un rango intercuartil de 10 a 32.

Las peritonectomías asociadas a la citorreducción se realizaron de forma selectiva en aquellas regiones comprometidas con enfermedad tumoral. La mediana de peritonectomías fue de 5 regiones con un rango intercuartil de 2 a 6 y una media de 4,12 regiones.

En cuanto a las resecciones viscerales realizadas durante los procedimientos de citorreducción, la mediana fue de 3 resecciones viscerales con un rango intercuartil de 2 a 4 y una media de 3,12. Se consideró citorreducción óptima aquella con residuo tumoral

menor a 0,25 cm, es decir las categorías CC0 y CC1. En nuestra serie se obtuvo citorreducción óptima en un 92% de los casos (Fig.45).



Fig. 45: Grado de citorreducción

La mediana de anastomosis realizadas fue de 1 con un rango intercuartil de 0 a 1 y una media de 0,75. En 27 casos (24,3%), fue necesario realizar ostomías digestivas, la mayoría de ellas definitivas. Así mismo las reconstrucciones urinarias se realizaron en 2 casos (1,8%); una anastomosis ureterovesical y una uretero-ureterostomía.

La duración media de la intervención (citorreducción y quimioterapia intraperitoneal intraperitoneal) fue de 523,2 minutos con una desviación típica de 117,79 y una mediana de 515 minutos. La estancia hospitalaria media fue de 28,63 días con una desviación típica de 22,5, una mediana de 23 días y un RIQ de 16 a 35 días (Fig. 46).

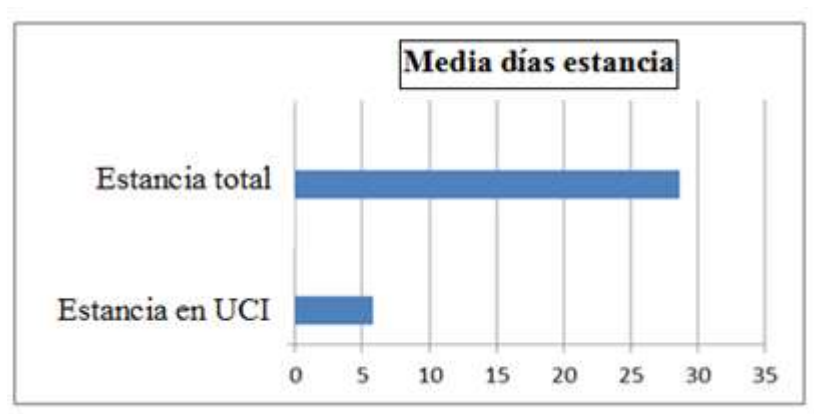


Fig. 46: Gráfico de estancia media hospitalaria y estancia media en UCI

En estos días de ingreso hospitalario, se incluyó la estancia en la Unidad de Cuidados Postoperatorios (UCI/reanimación) cuya estancia media fue de 5,80 días con una desviación típica de 9,87 y una mediana de 3 días y un RIQ de 2 a 5 días.

6.1.5. QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

En relación a la quimioterapia intraperitoneal, nuestra serie se divide en dos intervalos de tiempo; el primero desde Enero del 2000 hasta aproximadamente finales del 2006 en donde, tras la citorreducción, se administra quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica a temperaturas moderadamente altas (entre 40 a 41 grados centígrados) durante 60 ó 90 minutos posteriormente complementada con quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (EPIC) con 5-FU, la cual se inicia a las 24 horas del postoperatorio inmediato y se mantiene durante de 5 días. Desde Enero del año 2007 hasta la actualidad, la quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica, se administra a una temperatura de 42-43 grados centígrados, con tiempos de exposición entre 30 y 90 minutos y no se administra quimioterapia post operatoria precoz. Asimismo, en los casos en los que se empleó oxaliplatino como citostático intraperitoneal se realizó QT

bidireccional, que consiste en la administración intraoperatoria concomitante de una dosis de quimioterapia intravenosa de 5FU (400mg/m²) y leucovorín (20mg/m²) durante la administración de la HIPEC. En nuestra serie 37 casos (33%) recibieron HIPEC más quimioterapia post operatoria precoz (EPIC) con 5-FU durante el post operatorio inmediato iniciándose a las 24 horas de la cirugía y manteniéndose durante 5 días mientras que en 75 procedimientos (67%) se empleó HIPEC sin EPIC.

La distribución de los quimioterápicos intraperitoneales (Fig. 47) usados en la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica fue: Oxaliplatino a 460 mg/m² de superficie corporal en 76 casos (65,2%), Mitomicina “C” 10 mg/m² en 24 casos (21,4%), Mitomicina “C” 35 mg/m² en 10 casos (9%) y Cisplatino /Adriamicina a distintas dosis en 5 casos (4,5%).

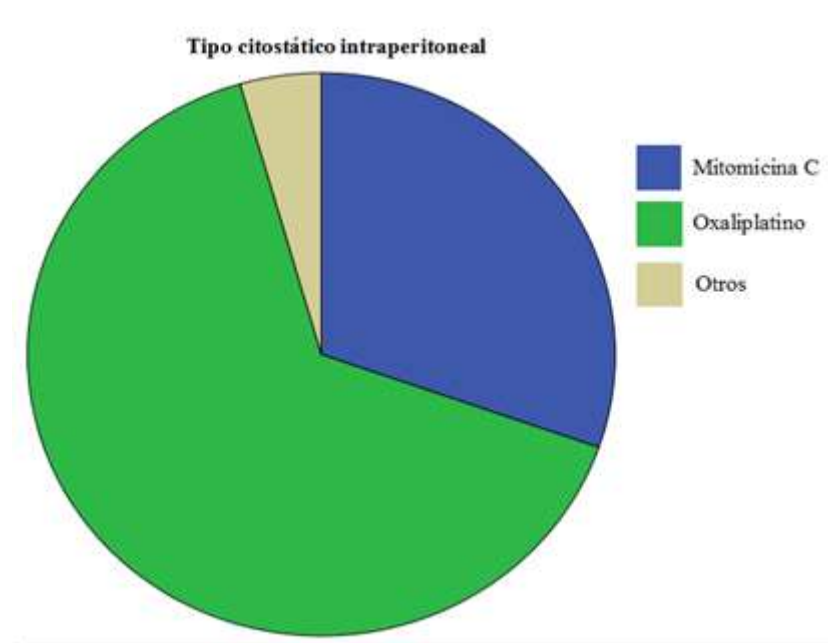


Fig. 47: Gráfico de distribución agrupados por tipo de citostático empleado

En relación al tiempo de exposición, 29 casos (25,9%) recibieron quimioterapia intraperitoneal hipertérmica durante 90 minutos, 74 casos (66,1%) durante 30 minutos y

9 casos (8%) durante 60 minutos.

6.1.6. MORBILIDAD ASOCIADA A LOS PROCEDIMIENTOS

La morbilidad global, entendida como una o más de una complicación o toxicidad de cualquier grado (del I al V) según la clasificación de CTCAE versión 4.0 del National Cancer Institute se presentó en 72 de los procedimientos (64,3%) (Tabla 11), sin embargo las complicaciones graves (CTCAE v4 III, IV o V) estuvieron presentes en un 33,9% de los procedimientos, a menudo combinadas (Tabla 12). Las 119 principales complicaciones fueron de índole infecciosa, tal como se expresa en las tablas 11 y 12.

Absceso intraabdominal	22
Neumonía nosocomial	15
Hemoperitoneo	12
Sepsis de catéter central	10
Infección herida quirúrgica	10
Fístula intestinal	8
Distrés respiratorio	8
Dehiscencia anastomótica	7
Evisceración	5
Trombosis vía central	5
Infección urinaria intrahospitalaria	5
Perforación intestinal	4
Trombopenia	4
Tromboembolismo pulmonar	3
Neutropenia	2
Fístula urinaria	1
Disfunción urinaria	1
Derrame pleural que precisa drenaje	1
TOTAL	119

Tabla11. Morbilidad Global (CTCAE v4.0 I al V) en Citorreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria.

	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Total grado 3-5
Absceso intraabdominal	12	4	0	16
Neumonía nosocomial	8	2	0	10
Distrés respiratorio	4	4	0	8
Hemoperitoneo	7	1	0	8
Dehiscencia anastomótica	0	6	1	7
Sepsis de catéter central	6	0	0	6
Fístula intestinal	3	2	0	5
Perforación intestinal	0	3	1	4
Infección de herida quirúrgica	3	1	0	4
Tromboembolismo pulmonar	0	2	1	3
Evisceración	3	0	0	3
Trombopenia	2	0	0	2
Derrame pleural que precisa drenaje	1	0	0	1
Neutropenia	1	0	0	1
Disfunción urinaria	0	0	0	0
Infección urinaria intrahospitalaria	1	0	0	1
Trombosis vía central	0	0	0	0
TOTAL	52	23	3	78

Tabla 12. Morbilidad Grave (CTCAE v4.0 III al V) en Citorreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria.

El número de reoperaciones en los 112 procedimientos fue de 28 (25%) siendo el principal motivo de reoperación el hemoperitoneo (Tabla 13).

El número de concentrados de hematíes transfundidos durante la cirugía fue como media de 0,5, con un rango de 0 a 6; sólo se realizó transfusión de hemoderivados en 17 procedimientos (15,2%).

Causa de reoperación	N de casos
Hemoperitoneo	8
Dehiscencia anastomótica	6
Evisceración	4
Absceso intrabdominal	3
Fístula intestinal	3
Perforación intestinal	2
Laparotomía en blanco	2
Total	28

Tabla 13 - Reoperaciones en 112 procedimientos de CR y HIPEC

6.1.7. RECIDIVA

De los pacientes sometidos a citorreducción y quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica, 33 pacientes (39%) presentaron recidiva en una o más localizaciones, siendo la más frecuente la recidiva peritoneal que se presentó en 29 casos (34%), seguida por la recidiva a distancia, 6 casos (7,1%) y finalmente la recidiva linfática en 2 casos (2,4%).

6.1.8. MORTALIDAD

En nuestra serie de 84 pacientes, se presentaron 3 muertes (3,57%) dentro de los primeros 30 días del post operatorio. En total se produjeron 5 muertes intrahospitalarias (5,9%), al contabilizar también 2 fallecimientos que tuvieron lugar durante la permanencia intrahospitalaria más allá de los 30 primeros días postoperatorios.

6.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

6.2.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL

La supervivencia global (Fig. 48) alcanzada al año en nuestra serie de 84 pacientes, fue del 83,99% (95% CI 73,48%-90,59%), a los 5 años del 80,47% (95% CI 69,08%-88,02%) y a 10 años del 74,28% (95% CI 56,40%-85,70%)

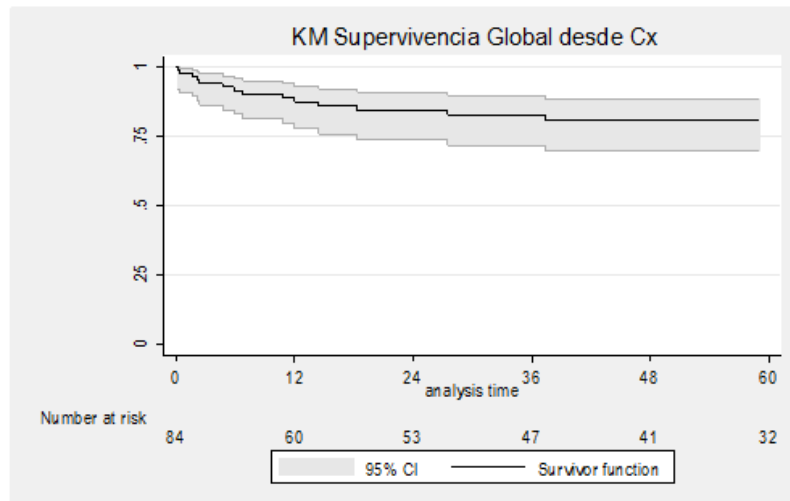


Fig. 48: Supervivencia global de los pacientes de la serie

6.2.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

La supervivencia libre de enfermedad (Fig.49) alcanzada al año fue del 82,67% (95% CI 89,54%-72,03%) y a los 5 años del 50,25% (95% CI 35,87%-63,01%).

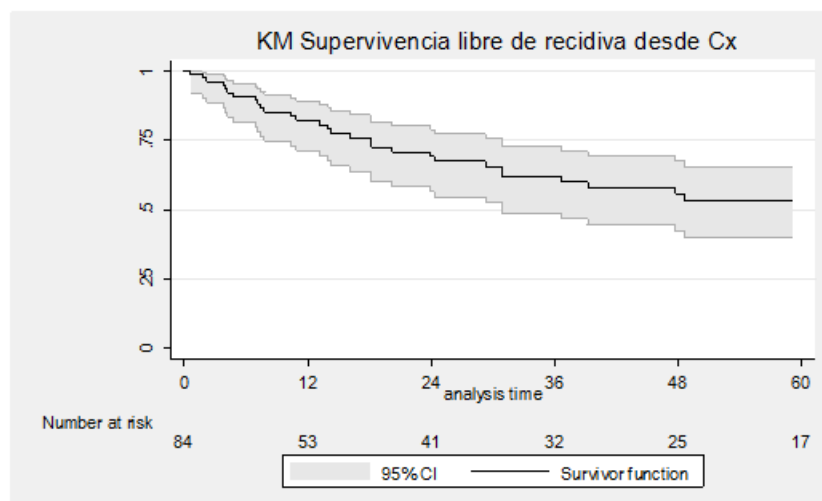


Fig. 49: Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes de la serie

De esta manera se evidencia que más de la mitad de los pacientes se encuentran libres de enfermedad a los 5 años.

6.2.3. FACTORES PRONÓSTICOS

6.2.3.1 Estudio univariante

En relación a supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad se han estudiado mediante análisis univariante los siguientes factores: Edad, sexo, número de procedimientos por paciente, clasificación ASA, “performance status”, número y tipo de tratamientos previos (QT, RT y cirugía) a la intervención de CR y HIPEC, presencia de síntomas preoperatorios, marcadores tumorales preoperatorios, tumor primario/recidiva, grado de diferenciación del tumor, presencia de células en anillo de sello, afectación ganglionar, presencia de metástasis a distancia, periodo de experiencia en el que se realizó la intervención, extensión de la enfermedad medida como PCI, grado de citorreducción, tipo de quimioterapia intraperitoneal y régimen de quimioterapia perioperatoria.

En el estudio univariante no han presentado significación estadística en cuanto a supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad los factores mencionados en la tabla 14.

Factor	SG	SLE
Edad mayor o menor a 65 años	p>0,30	p>0,30
Sexo	p>0,30	p>0,30
Clasificación ASA	p=0,054	p>0,30
Tumor primario o recidiva	p>0,30	p>0,30
Afectación ganglionar	p>0,30	p>0,30
Metástasis a distancia	p>0,30	p>0,30
Número de cirugías previas(PSS)	p>0,30	p>0,30
Empleo de RT previa	p>0,30	p>0,30
Tipo de HIPEC empleada (Oxaliplatino frente a Mitomicina C)	p>0,30	p>0,30
Empleo de HIPEC frente a HIPEC+EPIC	p>0,30	p>0,30

Tabla 14: Factores no significativos en supervivencia global

Estado físico preoperatorio

En supervivencia global existieron diferencias significativas (Fig. 50) a favor del grupo de pacientes con buen estado físico preoperatorio (PS 0-1) frente al grupo de pacientes con estado físico preoperatorio deteriorado (PS>1) ($p=0,0011$).

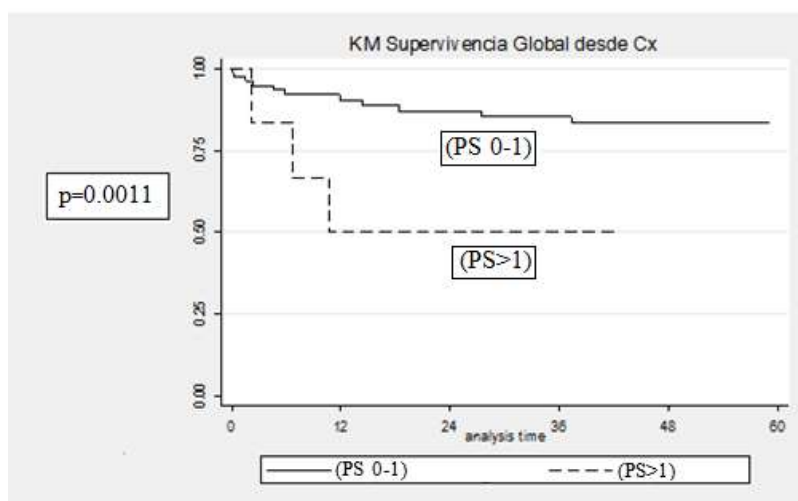


Fig. 50: Supervivencia global comparando buen estado físico preoperatorio (PS 0-1) frente a estado físico preoperatorio deteriorado (PS>1)

En supervivencia libre de enfermedad, aunque las curvas muestran tendencia a favor de los pacientes con buen estado físico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con buen estado físico preoperatorio (PS 0-1) y el grupo de pacientes con estado físico preoperatorio deteriorado (PS>1) ($p=0,09$).

Estos datos nos indican que aquellos pacientes con mejor estado preoperatorio y “performance status” 0 o 1 de la ECOG (asintomáticos y con actividad cotidiana y laboral normal o sintomáticos pero capaces de desarrollar las actividades de la vida diaria y con capacidad deambulatoria) presentan una mayor supervivencia que aquellos con un estado preoperatorio más deteriorado (“performance status” >1 de la ECOG).

Síntomas preoperatorios

A nivel de supervivencia global comparando los pacientes asintomáticos, con síntomas leves y con síntomas graves encontramos diferencias significativas (Fig. 51) a favor del grupo de pacientes asintomáticos y con síntomas leves ($p < 0,001$).

Esto se traduce en que aquellos pacientes que afrontan la cirugía con ausencia de síntomas presentan un mejor pronóstico a largo plazo. En cambio aquellos pacientes que llegan a la intervención quirúrgica en una situación clínica más grave (obstrucción intestinal establecida, estado caquético o dolor abdominal incapacitante) presentan muy mal pronóstico y las curvas muestran que muchos de ellos fallecen en la primera etapa tras la cirugía ($p < 0,001$).

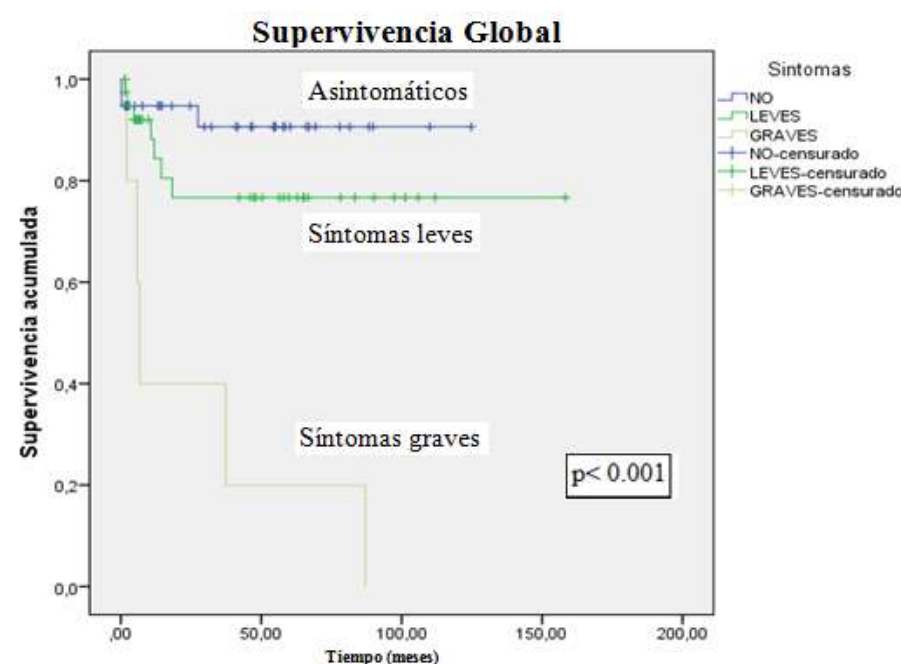


Fig. 51: Supervivencia global de los pacientes según sus síntomas preoperatorios (asintomáticos leves o graves)

A nivel de supervivencia libre de enfermedad (Fig. 52) comparando a pacientes

asintomáticos, pacientes con síntomas leves y con síntomas graves se observaron diferencias significativas a favor del grupo de pacientes asintomáticos y con síntomas leves ($p<0,001$).

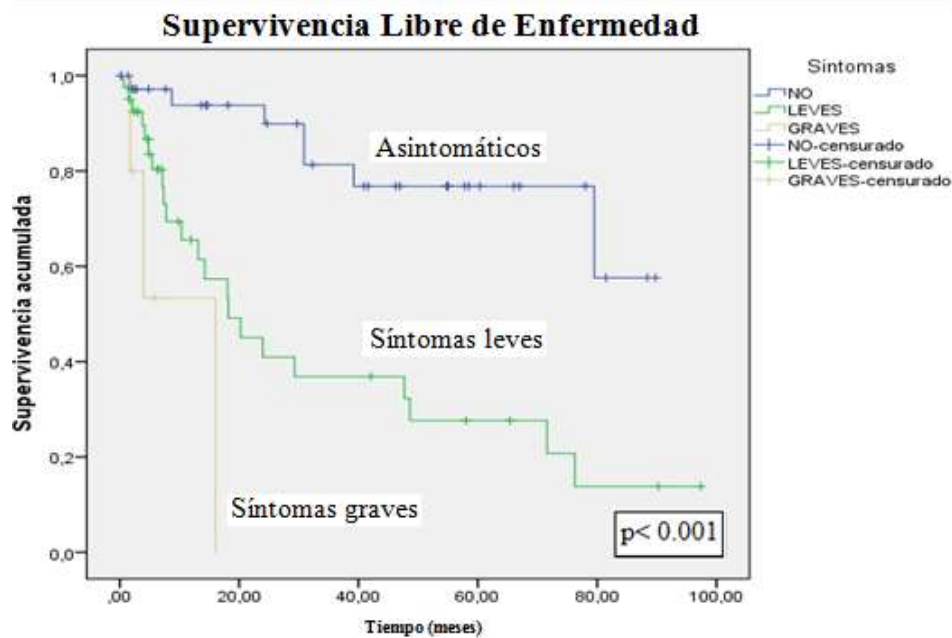


Fig. 52: Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes según sus síntomas preoperatorios (asintomáticos, leves o graves)

Cirugía previa

No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad en relación a la existencia o no de cirugías previas realizadas antes de la CR y HIPEC (cirugías medidas según el índice PSS) (Tabla 6) tanto comparando pacientes sin cirugías frente a pacientes con cirugías previas como comparando pacientes con cirugía en una región o menos frente a cirugía en 2 o más regiones.

Administración de quimioterapia previa a la CR y HIPEC

Encontramos diferencias significativas (Fig. 53) en supervivencia global a favor del grupo que no recibió QT antes de la intervención con respecto a los que sí la recibieron, presentando estos últimos significativamente menor supervivencia ($p=0,018$).

A nivel de supervivencia libre de enfermedad no existieron diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,352$). Los regímenes quimioterápicos fueron muy heterogéneos en cuanto a duración, dosis y tipo de citostáticos, lo que impidió la realización de un análisis comparativo dentro del grupo de QT. Por tanto en nuestra serie el hecho de haber recibido QT preoperatoria se asoció a una menor supervivencia global.

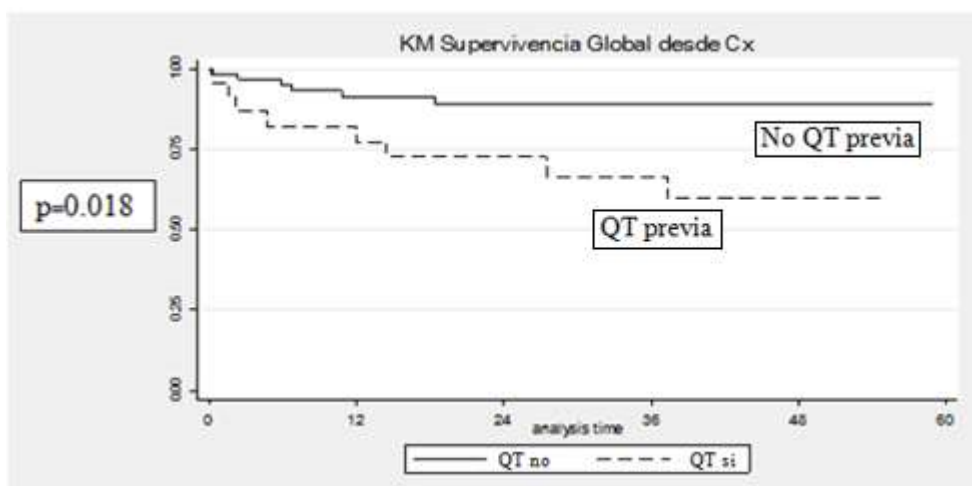


Fig. 53 Supervivencia global de los pacientes que recibieron QT preoperatoria frente a los que no la recibieron.

Grado histológico

Al dividir a los tumores en tres grupos según su grado histológico (bajo grado, grado intermedio y alto grado) se objetiva una tendencia favorable a nivel de supervivencia global a favor de los pacientes con tumores de bajo grado si bien no se objetivan diferencias significativas ($p=0,157$).

Al dividir a los tumores en dos grupos: bajo grado y grado intermedio-alto se objetiva a nivel de supervivencia global una tendencia a favor de los pacientes con tumores de bajo grado frente a intermedio-alto (Fig.54), sin embargo no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,08$).

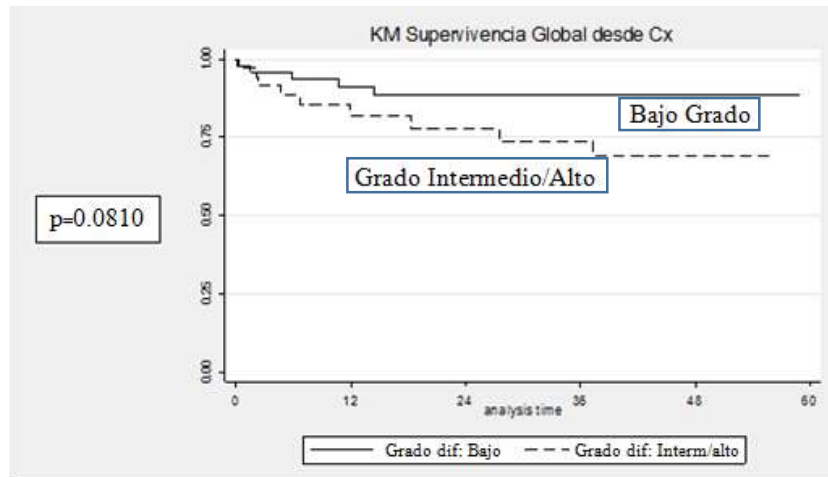


Fig. 54:..Supervivencia global de los tumores de bajo grado de frente a los de grado intermedio y alto grado

En relación a supervivencia libre de enfermedad sí encontramos diferencias significativas a favor del grupo de pacientes con tumores de bajo grado frente a los que presentan tumores de grado intermedio y alto ($p=0,0312$) (Fig. 55).

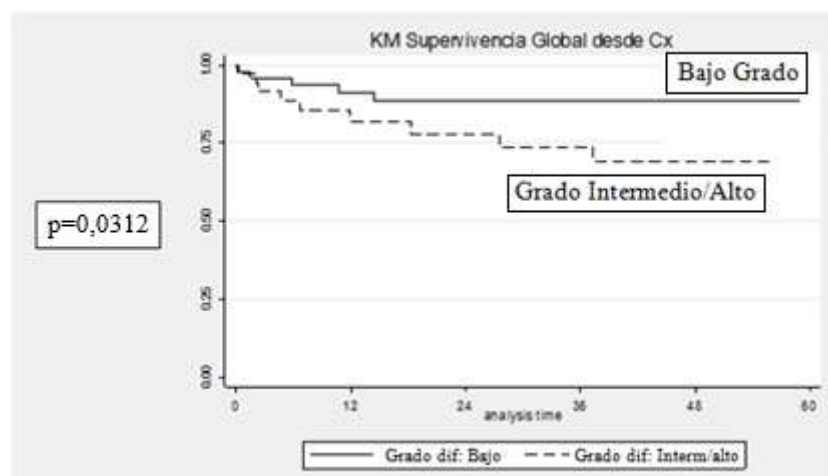


Fig. 55: Supervivencia libre de enfermedad de los tumores de bajo grado frente a los de grado intermedio y alto grado

Estos resultados muestran cómo aquellos tumores con menor agresividad desde el punto de vista histológico se acompañan de un mejor pronóstico en cuanto a recidiva y parecen acompañarse de un mejor pronóstico en cuanto a supervivencia global. Agrupar los grados intermedio y alto para el análisis permite mejorar la significación especialmente en el análisis de supervivencia libre de enfermedad.

Presencia de células de anillo de sello

En relación a supervivencia global encontramos diferencias significativas a favor del grupo de pacientes con tumores con ausencia de células en anillo de sello frente a tumores con presencia de células en anillo ($p=0,017$).

En relación a la supervivencia libre de enfermedad no hay diferencias significativas entre los dos grupos si bien es cierto que se trata únicamente de 8 casos.

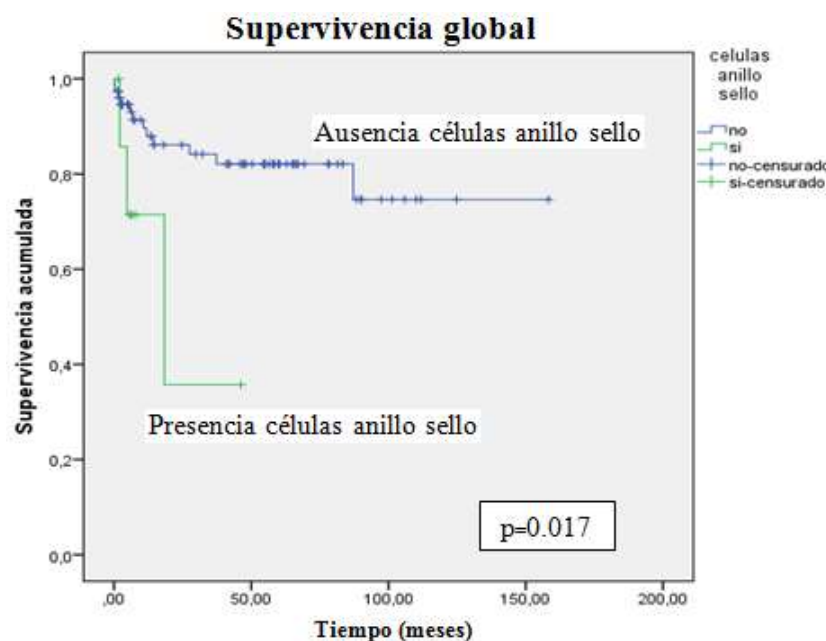


Fig. 56: Supervivencia global según presencia/ausencia de células en anillo de sello

Por tanto la presencia de células en anillo de sello es un factor que se relaciona con peor pronóstico en cuanto a supervivencia global se refiere. Es destacable que de los 8 casos, 7 pertenecieran a tumores de alto grado.

Por último la presencia de afectación linfática en nuestros pacientes es muy minoritaria (sólo tres pacientes) lo que no permite obtener resultados significativos ni en supervivencia global ni en supervivencia libre de enfermedad.

Extensión de la enfermedad (medida a través del PCI)

En la comparación del grupo con extensión peritoneal limitada (PCI 1-10) frente a el resto de grupos, si bien se observó una tendencia (Fig. 57) favorable al grupo de PCI 1-10, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia global ($p=0,062$); sin embargo cabe destacar que ninguno de los pacientes con PCI menor de 10 falleció en el seguimiento.

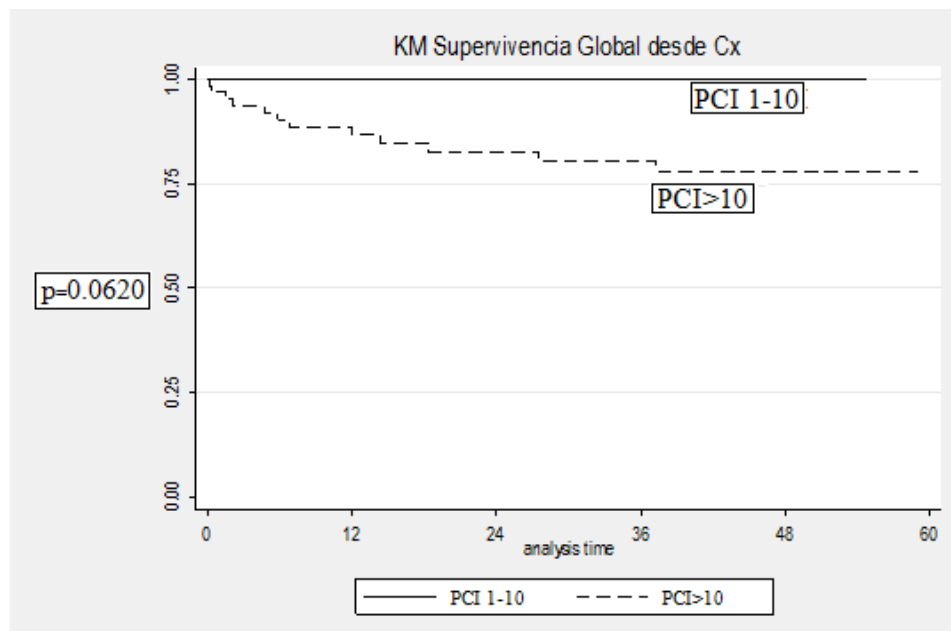


Fig. 57: Supervivencia global de los pacientes en función de su PCI intraoperatorio comparando el grupo de pacientes con extensión limitada PCI < 10 frente a el resto

Esto nos da una idea de que a menor extensión de la enfermedad peritoneal, mayor puede ser la supervivencia y aquellos con enfermedad limitada (PCI menor de 10) presentan elevada supervivencia global.

Este valor de corte de PCI=10 se tomó en cuenta para la posterior elaboración de la clasificación de riesgo. Adicionalmente también se estudió la supervivencia dividiendo a los grupos con los puntos de corte: 0-10, 11-20, 21-30 y 31-39. Es destacable que en la literatura 20 se considera un punto de corte crucial en otros tipos de carcinomatosis como la de origen colorrectal.

Comparando los cuatro grupos de extensión de la enfermedad en relación a la supervivencia global (Fig. 58) sí se observan diferencias significativas a favor de los pacientes con menor extensión de la enfermedad ($p=0,036$).

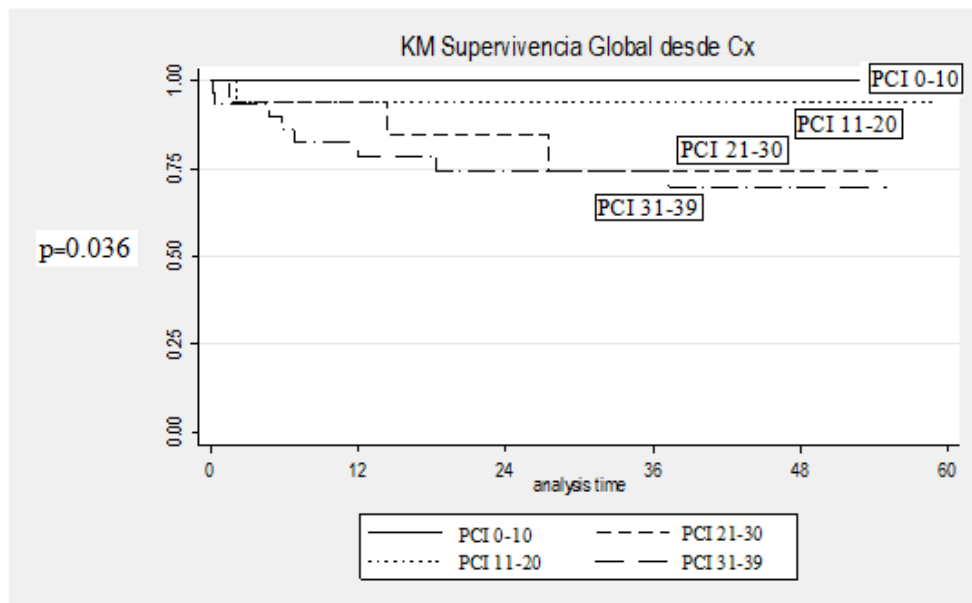


Fig. 58: Supervivencia global de los pacientes en función de su PCI intraoperatorio divididos en cuatro grupos de extensión de la enfermedad

En cuanto a supervivencia libre de enfermedad (Fig.59) en la comparación del grupo con

extensión peritoneal limitada (PCI 1-10) frente al resto de grupos se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0457$) a favor del grupo de PCI 1-10. También se encuentran diferencias significativas a favor de los pacientes con menor PCI al comparar los cuatro grupos de extensión de la enfermedad ($p= 0,005$).

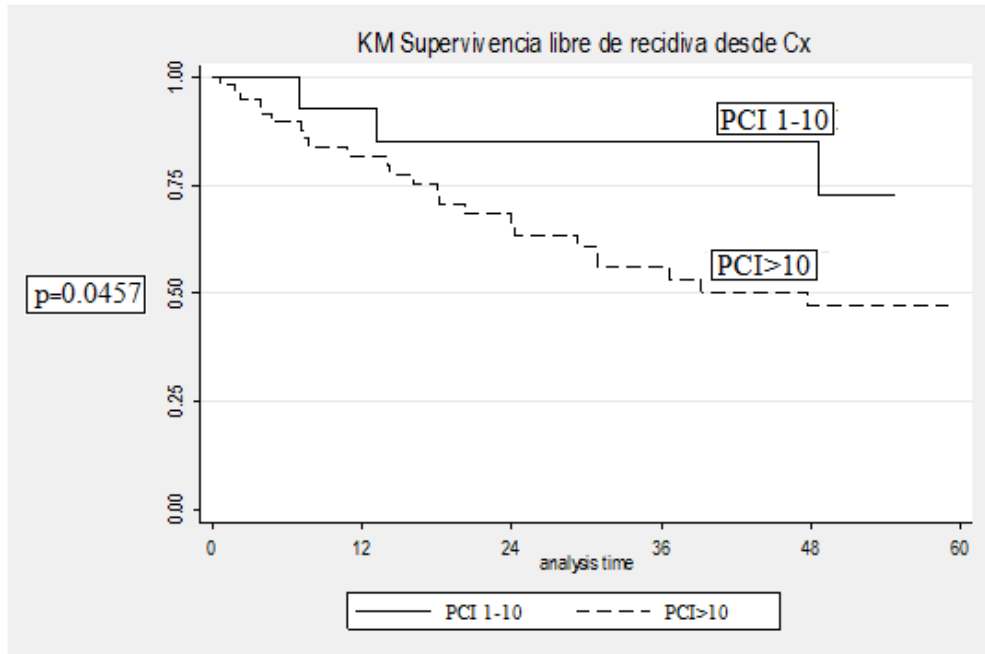


Fig. 59: Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes en función de su PCI intraoperatorio comparando el grupo de pacientes con extensión limitada $PCI < 10$ frente a el resto

A mayor extensión peritoneal del tumor, más limitada será la supervivencia global y a mayor sea esta extensión, más se relacionará con la posibilidad de una recidiva

A partir de estos datos para la elaboración de la clasificación se eligieron como valores de punto de corte el valor $PCI=10$ y un $PCI=20$.

Grado citorreducción

En relación a supervivencia global (Fig. 60) se encontraron diferencias significativas a favor del grupo de pacientes en los que se logra citorreducción óptima (CC0-CC1) frente

a citorreducción incompleta (CC2-CC3) ($p=0,0004$).

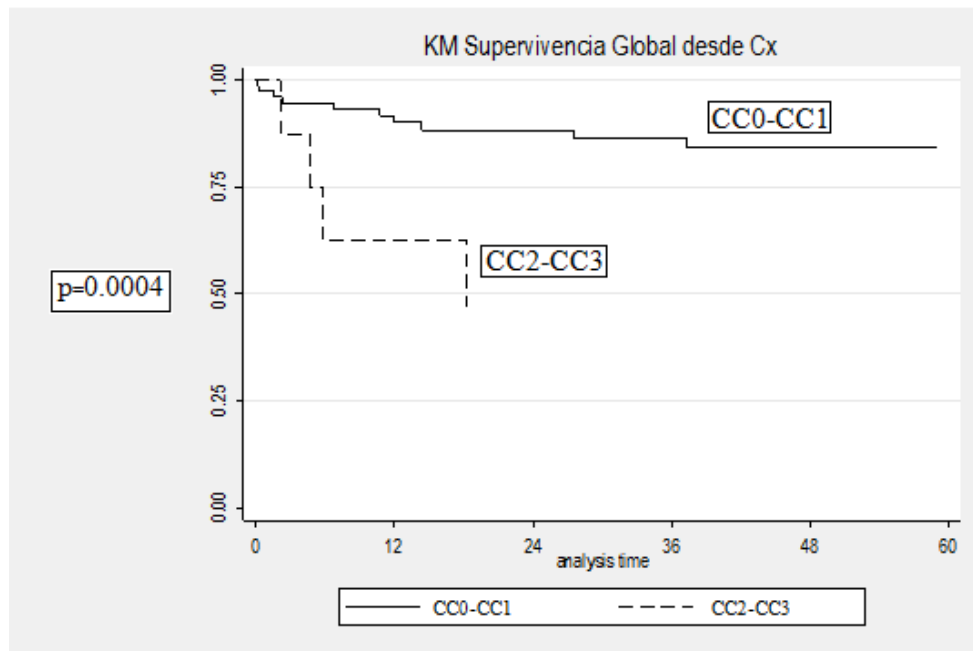


Fig.60: Supervivencia global de los pacientes en los que se consigue citorreducción óptima (CC0-CC1) frente a citorreducción incompleta (CC2-CC3)

A nivel de supervivencia libre de enfermedad comparando citorreducción óptima (CC0-CC1) frente a citorreducción incompleta (CC2-CC3) aunque los datos muestran una tendencia favorable a los pacientes con citorreducción óptima no se objetivan diferencias significativas ($p=0,15$).

Por tanto, en nuestra serie el hecho de eliminar toda la carga tumoral macroscópica (CC0) u obtener un residuo tumoral mínimo menor a 2.5mm de diámetro (CC1) se relaciona con una mayor supervivencia global y parecen relacionarse con una menor probabilidad de recidiva.

Para la construcción de nuestra clasificación de riesgo se determinan dos grandes grupos: CC0-CC1, conocido en la literatura como citorreducción óptima y CC2-CC3 conocido como citorreducción incompleta.

Marcadores tumorales

- CA125

En relación a supervivencia global encontramos diferencias significativas a favor del grupo de pacientes con niveles de CA125 normales frente a elevados ($p=0,037$) (Fig. 61).

Al estudiar como punto de corte el valor de 60UI/ml también se objetivan diferencias estadísticamente significativas a favor de los pacientes con niveles menores de 60 UI/ml frente a mayores de 60 UI/ml ($p=0,049$) (Fig. 62).

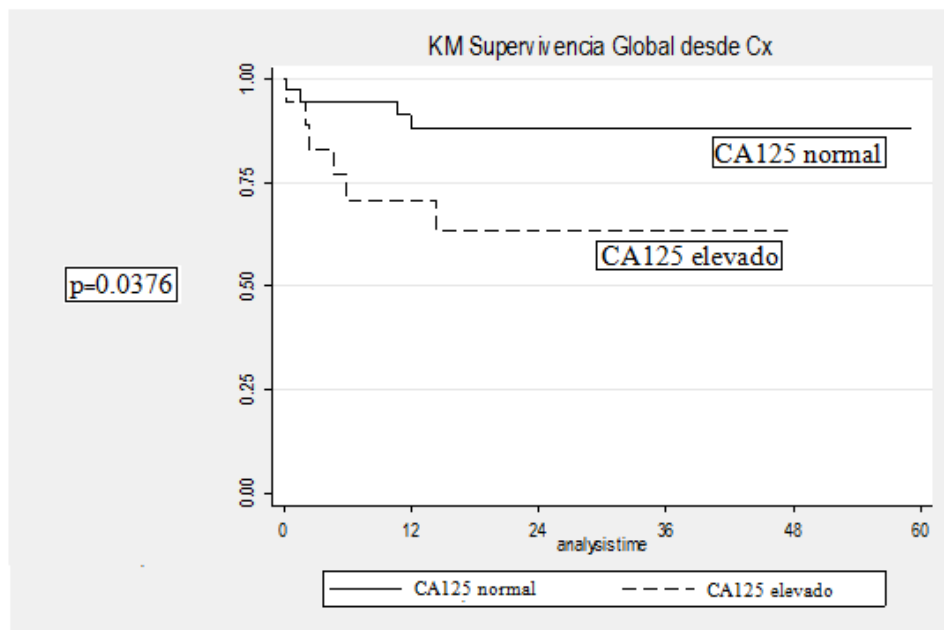


Fig.61: Supervivencia global según niveles de CA125; nivel normal (<35UI/ml) frente a nivel elevado

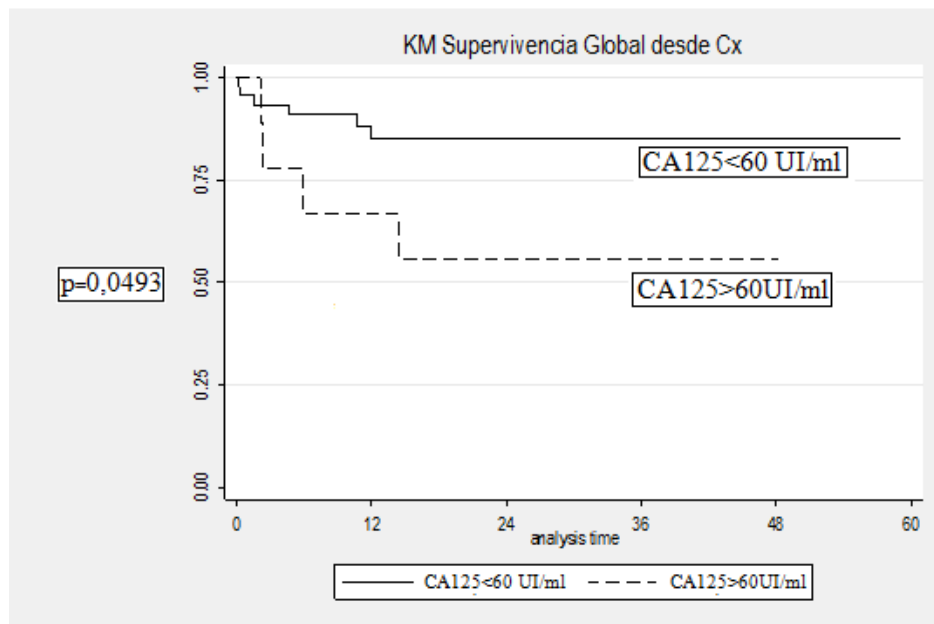


Fig.62: Supervivencia global según niveles de CA125; nivel menor de 60 UI/ml frente a mayor de 60 UI/ml

Estos resultados muestran como niveles elevados del marcador preoperatorio CA125 se relacionan con un peor pronóstico en cuanto a supervivencia global y además, estableciendo 60UI/ml como punto de corte, presentan peor pronóstico aquellos pacientes con mayor elevación de CA125 ($p=0,0493$).

Se tomaron como puntos de corte para la elaboración de la clasificación pronóstica el límite alto de la normalidad (35UI/ml) y el nivel de 60UI/ml.

En el análisis de supervivencia libre de enfermedad no se han encontrado diferencias significativas entre el grupo de pacientes con niveles de CA125 normales frente a elevados ($p=0,31$) aunque sí entre los pacientes con niveles menores de 60 UI/ml frente a mayores de 60 UI/ml ($p=0,049$) (Fig. 63).

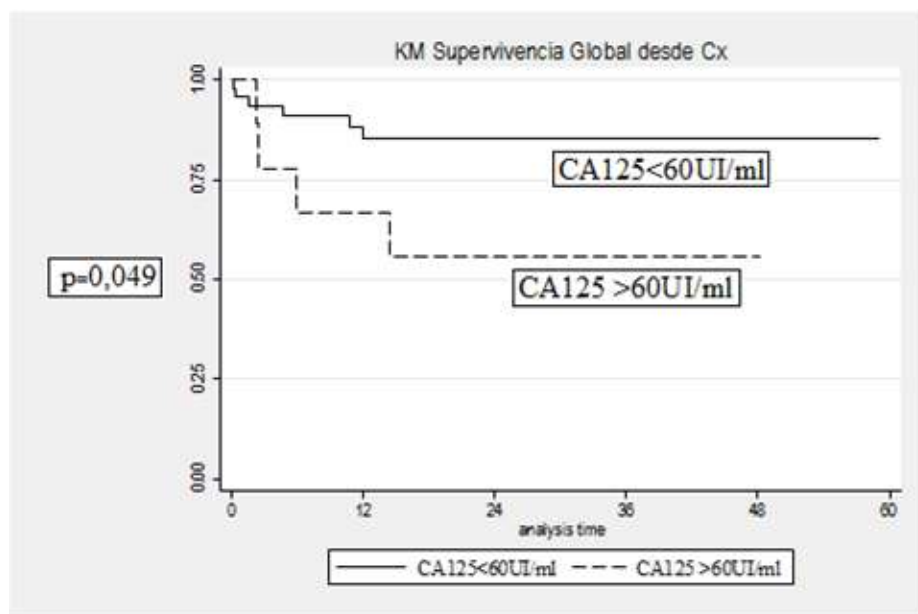


Fig.63: Supervivencia libre de enfermedad según niveles de Ca125; nivel menor de 60 UI/ml frente a mayor de 60 UI/ml

- Ca19.9

En relación a supervivencia global aunque aparece una clara tendencia no se llegan a demostrar diferencias significativas a favor del grupo de pacientes con niveles de Ca19.9 normales frente a elevados ($p=0,062$) ni a favor de los pacientes con niveles menores de 60 UI/ml frente a mayores de 60 UI/ml ($p=0,13$).

En relación a la supervivencia libre de enfermedad sí hay diferencias significativas a favor del grupo de pacientes con niveles de Ca19.9 normales frente a elevados ($p=0,029$) (Fig. 64).

Al analizar a los pacientes estableciendo el nivel de corte en 60UI/ml también se objetivan diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad a favor de los pacientes con niveles menores de 60 UI/ml frente a mayores de 60 UI/ml ($p=0,035$) (Fig. 65).

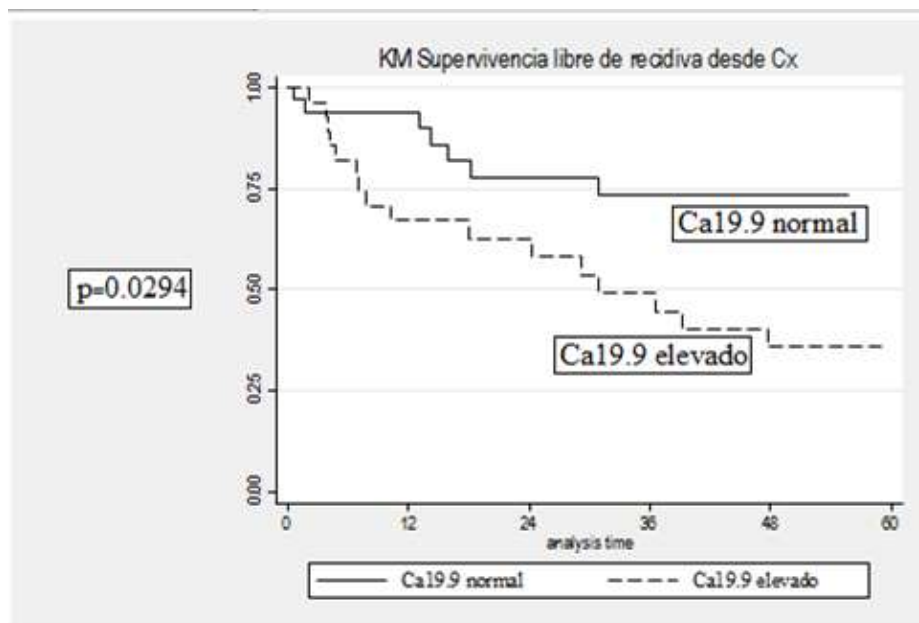


Fig.64: Supervivencia libre de enfermedad según niveles de Ca19.9; nivel normal frente a nivel elevado

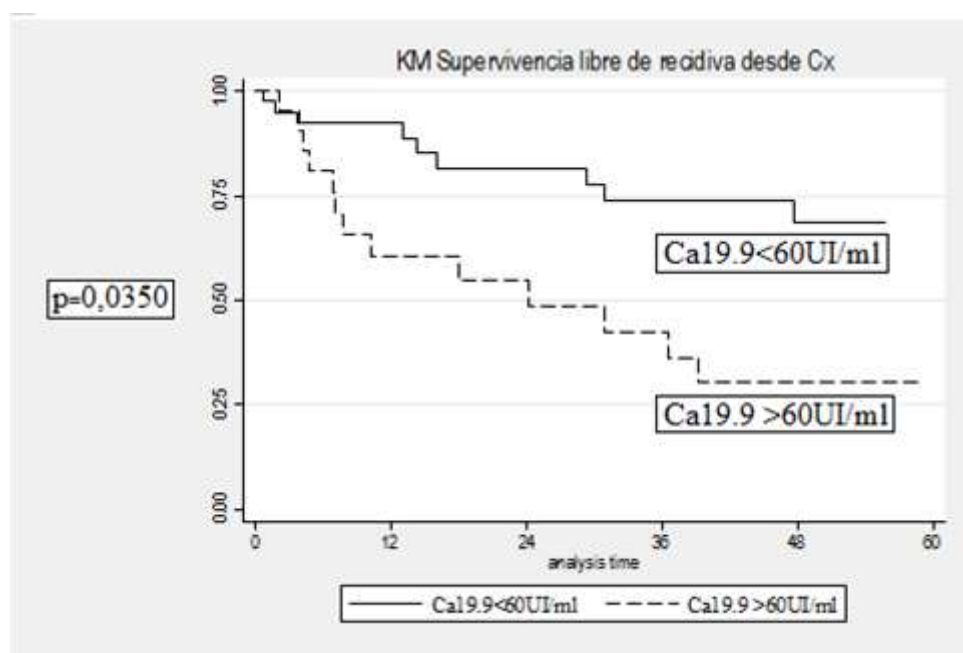


Fig.65: Supervivencia libre de enfermedad según niveles de Ca19.9; nivel menor de 60 UI/ml frente a mayor de 60 UI/ml

Estos resultados indican que parece existir una relación entre mayores niveles preoperatorios de Ca19.9 y peor pronóstico a nivel de supervivencia global sin poderse

establecer una relación estadísticamente significativa, no obstante, evaluando la supervivencia libre de enfermedad sí se objetiva como niveles elevados de Ca19.9 se relacionan con mayor posibilidad de recidiva de forma estadísticamente significativa.

Se tomaron como puntos de corte para la elaboración de la clasificación pronóstica el límite alto de la normalidad (37UI/ml) y el nivel de 60UI/ml.

- CEA

En el análisis de supervivencia global no se han encontrado diferencias significativas entre el grupo de pacientes con niveles de CEA normales frente a elevados ($p=0,97$) (Fig.66)

Tampoco se han encontrado diferencias a nivel de supervivencia libre de enfermedad entre pacientes con niveles de CEA normales frente a elevados ($p=0,62$).

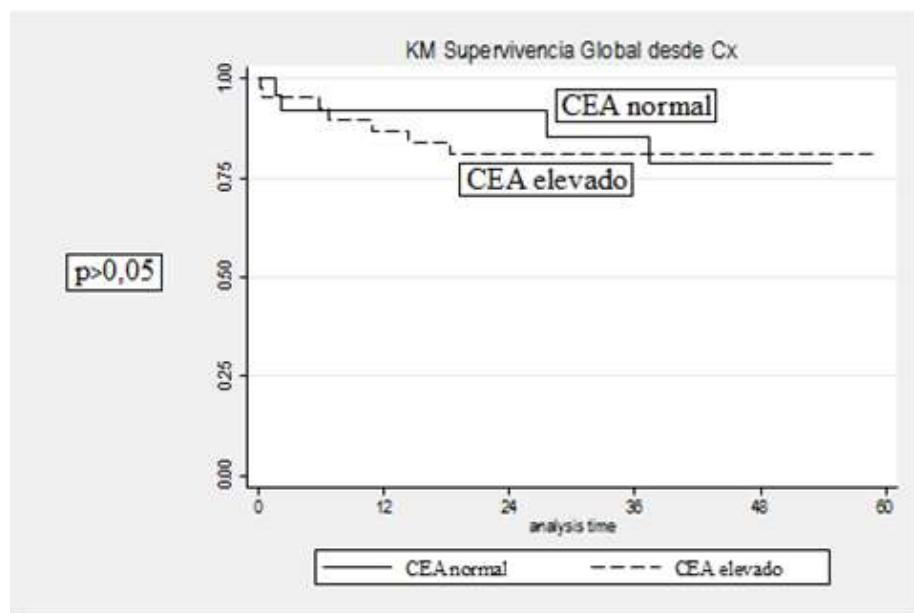


Fig.66: Supervivencia global según niveles de CEA; nivel normal frente a nivel elevado

En nuestros resultados por tanto los niveles de CEA no se relacionan ni con supervivencia global ni con supervivencia libre de enfermedad.

Relación entre marcadores elevados y grado de diferenciación

No se han encontrado una asociación significativa entre niveles elevados de Ca19.9 y CA125 con grado de diferenciación desfavorable (intermedio-alto).

Relación entre marcadores elevados y PCI

- Ca125: Aunque aparece una tendencia a la asociación no se ha demostrado una asociación significativa entre los niveles de Ca125 elevados ($>35\text{UI/ml}$) con afectación peritoneal extensa medida como $\text{PCI}>20$ ($p=0,21$).

- Ca19.9: Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p=0,02$) entre niveles de Ca19.9 elevados ($>37\text{UI/ml}$) con afectación peritoneal extensa medida como $\text{PCI}>20$ (Fig. 67).

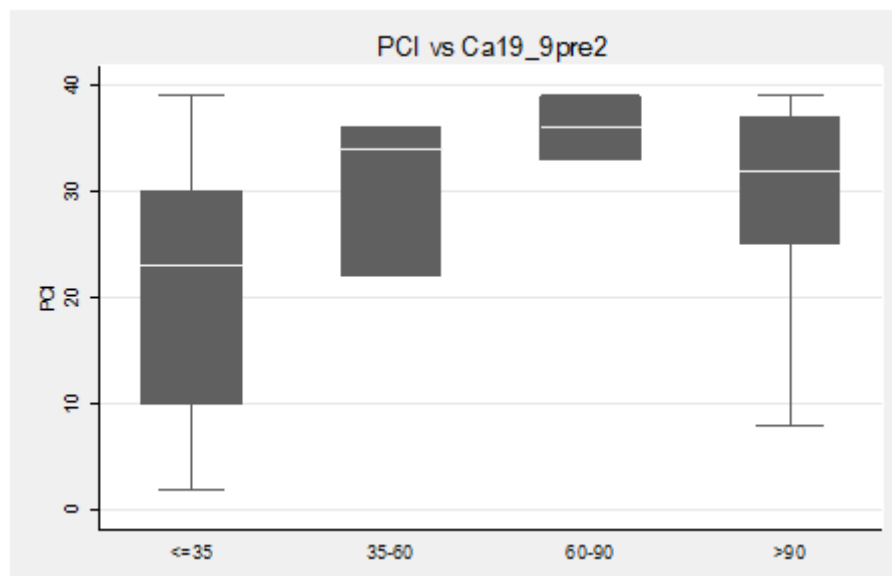


Fig.67: Demostrativo de asociación entre niveles de Ca19.9 y extensión peritoneal medido en PCI:
Medianas de PCI en relación a los grupos de elevación de Ca19.9

Número de intervenciones de CR y HIPEC (procedimientos iterativos)

En relación a la supervivencia global encontramos diferencias significativas a favor del grupo de pacientes a los que se les realizó una única intervención de CR y HIPEC frente a los que, por aparición de una recidiva peritoneal, requirieron más de una intervención de CR y HIPEC ($p=0,036$) (Fig.68). También se objetiva diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad a favor del grupo con un solo procedimiento ($p=0,02$).

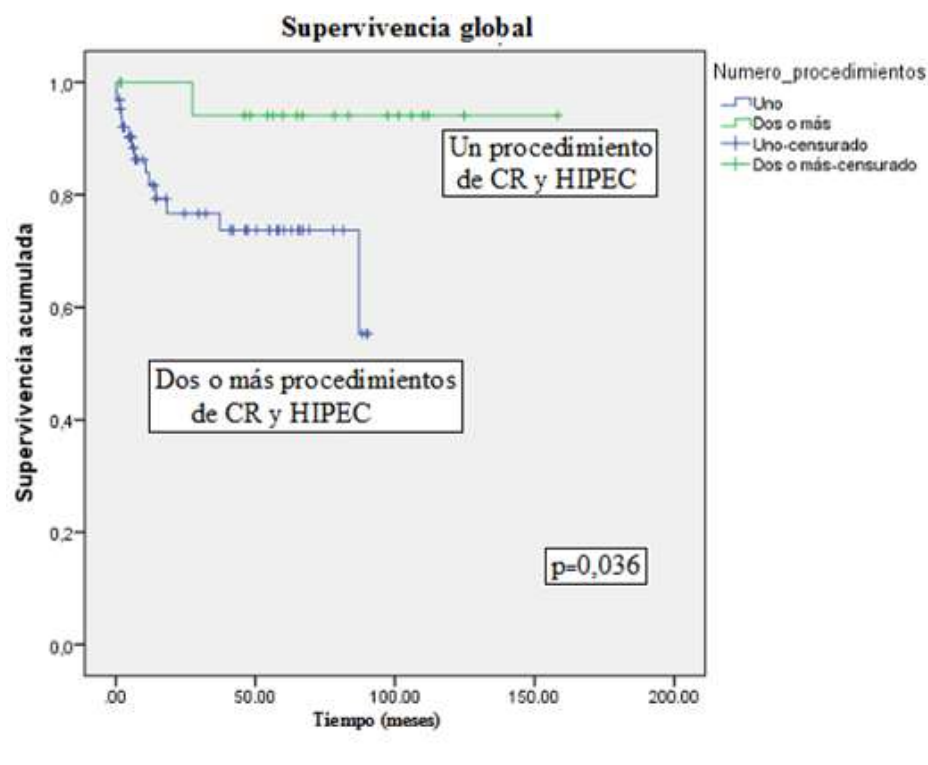


Fig. 68: Supervivencia global de los pacientes a los que les fue realizado un procedimiento de citorreducción y HIPEC frente a los que precisaron dos o más procedimientos

Los pacientes a los que les fue realizada una única intervención de CR y HIPEC presentaron mejor pronóstico a largo plazo (tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de enfermedad) que los pacientes que precisaron dos o más procedimientos por recidiva.

Se repitió el análisis tras clasificar a los pacientes en tres grupos en vez de dos: pacientes que recibieron una única intervención de CR y HIPEC, pacientes que recibieron dos intervenciones y pacientes que recibieron tres o más procedimientos, en este caso no se llegaron a alcanzar diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global o libre de enfermedad ($P>0,1$).

Técnica y tipo de citostático intraperitoneal

En nuestra experiencia, a la hora de la administración de la HIPEC no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre emplear mitomicina C intraperitoneal frente a oxaliplatino intraperitoneal con administración intravenosa simultánea de una dosis de 5-FU-leucovorín en términos de supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad ($p>0,3$).

Tampoco encontramos diferencias significativas en supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad al comparar el uso de HIPEC como único tratamiento intraperitoneal o combinar el uso de HIPEC con el uso de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (EPIC) durante 5 días ($p>0,3$).

Curva de aprendizaje

Al comparar nuestros resultados entre aquellos pacientes tratados desde enero del 2000 a diciembre de 2007 frente a aquellos tratados entre enero de 2008 y junio de 2014, la curva de supervivencia global muestra una tendencia a favor del segundo periodo de experiencia (Fig.69) sin llegar a objetivar diferencias estadísticamente significativas. No hemos

observado diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de enfermedad.

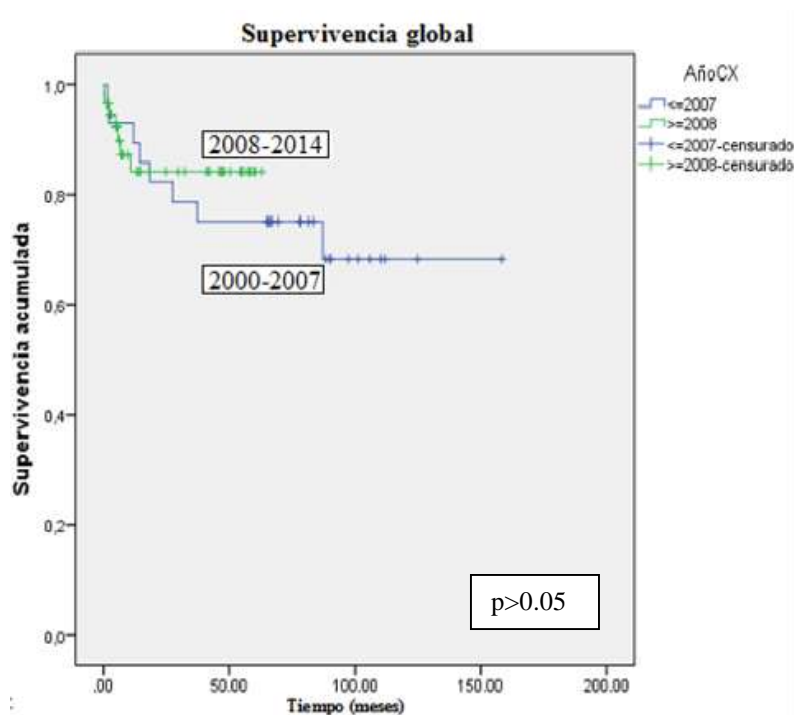


Fig. 69: Supervivencia global de los pacientes que fueron tratados entre el 2000 y el 2007 frente a los que fueron tratados entre 2008 y 2014

Al comparar la duración de la intervención quirúrgica de los dos periodos se observa que la duración media de los procedimientos en el primer periodo es ligeramente más alta que en el segundo periodo de experiencia (543minustos frente a 508 minutos) sin llegar a alcanzar la significación estadística.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas al comparar el número de días totales de estancia o el número de días de estancia en UCI entre los pacientes intervenidos en el primer periodo frente al segundo periodo.

En cuanto al número de complicaciones graves se observa una tendencia a favor del segundo periodo de experiencia observando un mayor porcentaje de pacientes sin ninguna

complicación (Fig. 70) en el grupo de mayor experiencia sin llegar a objetivar diferencias estadísticamente significativas.

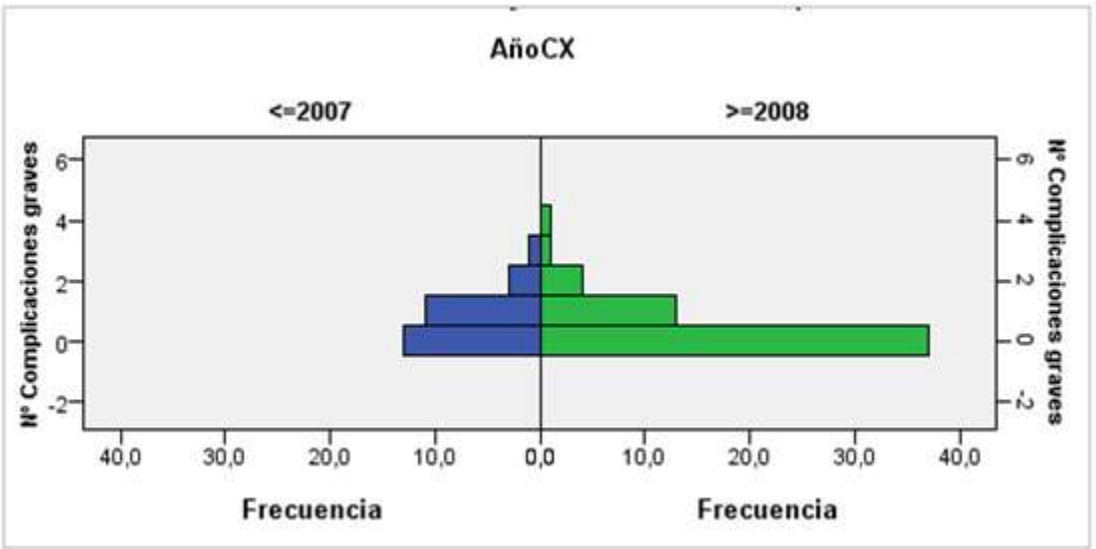


Fig. 70: Número de complicaciones graves en los pacientes que fueron tratados entre el 2000 y el 2007 frente a los que fueron tratados entre 2008 y 2014

6.2.3.2. Estudio multivariante

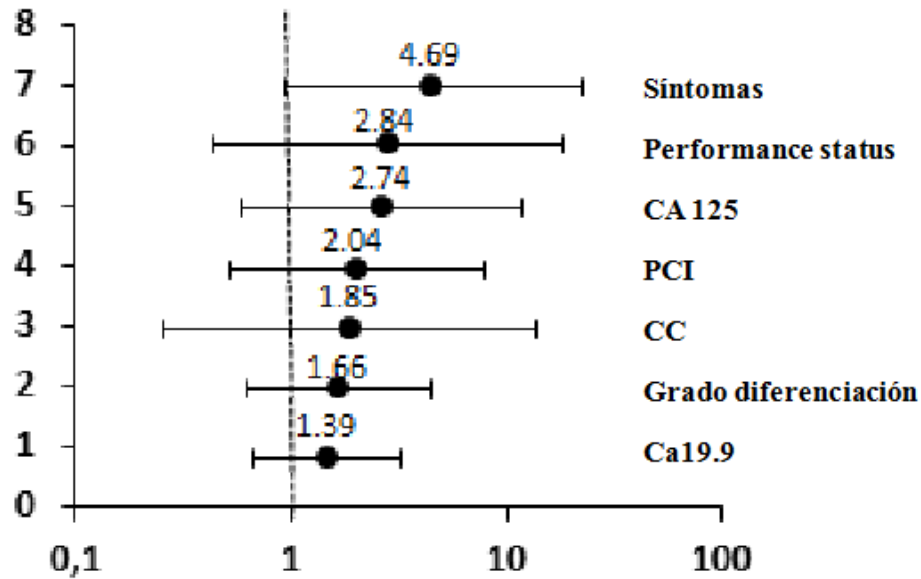


Fig. 71: Gráfica HR - Supervivencia global-Análisis multivariante factores pronósticos

El análisis multivariante (Fig. 71) incluyendo todos los factores empleados en la clasificación pronóstica no es capaz de destacar un factor pronóstico como significativo. Sin embargo nos da información relativa al peso de los distintos factores pronósticos de cara a la elaboración de la clasificación pronóstica.

6.2.4. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA PROPUESTA “SEMCHE”

Los factores pronósticos elegidos para formar parte de la clasificación pronóstica a partir de los datos obtenidos y del estudio de los factores pronósticos mencionados en la literatura fueron: Niveles de Ca19.9 preoperatorio, niveles de Ca125 preoperatorio, estado físico preoperatorio, presencia de síntomas, extensión peritoneal de la enfermedad (PCI), grado de citorreducción (CC) y grado de diferenciación del tumor. La presencia/ausencia de células en anillo de sello se agrupó con el grado de diferenciación. A partir de estos factores y teniendo en cuenta los elementos mencionados se estableció una puntuación para cada factor como se explica en la Tabla 9 de material y métodos.

Se aplicó la clasificación pronóstica propuesta (SEMCHE) a todos los pacientes de nuestro estudio quedando cada paciente catalogado dentro de un grupo de riesgo tras calcular su puntuación (Tabla 10-material y métodos). Posteriormente se realizó un análisis de supervivencia de los distintos grupos de riesgo (Fig. 72).

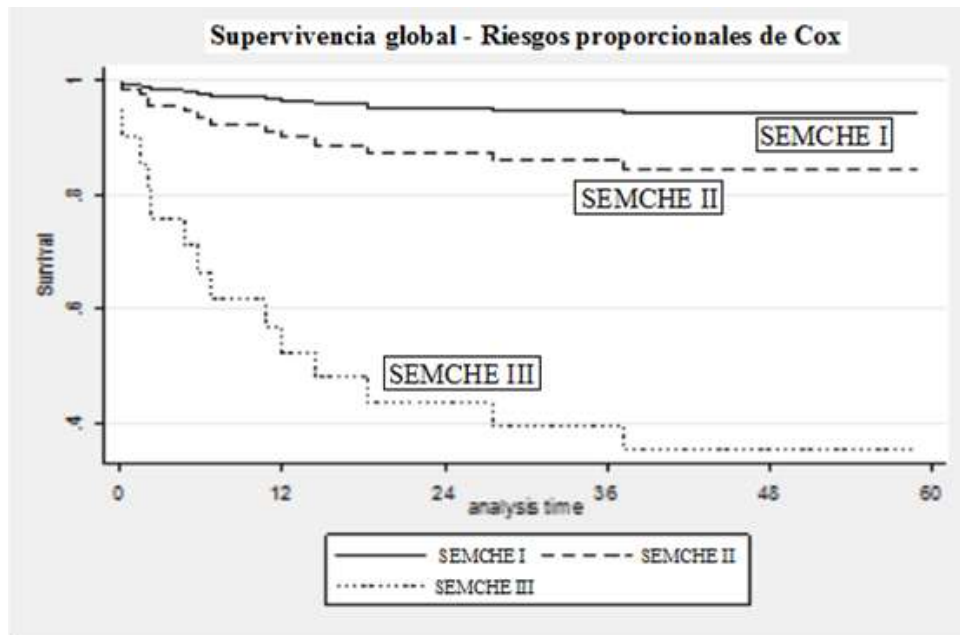


Fig. 72: Supervivencia global de los grupos de clasificación pronóstica propuesta obtenida mediante regresión de Cox

Por tanto al aplicar la clasificación pronóstica propuesta (SEMCHE) encontramos diferencias significativas en supervivencia global entre los tres grupos pronósticos clasificando acertadamente entre pacientes de bajo, medio o alto riesgo ($p=0,0297$).

DISCUSIÓN

7.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

7.1.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL

La supervivencia global de los pacientes con CMPOA tratados mediante CR y HIPEC es un parámetro que nos permite conocer el éxito o fracaso de esta modalidad de tratamiento y además establecer una comparación con los resultados de las terapias clásicas.

La supervivencia global en los pacientes de nuestro trabajo a 1, 3, 5 y 10 años fue de 83,9%, 80,04% y 74,28% lo que supone que la gran mayoría de los pacientes tratados mediante CR y HIPEC alcanzaron largas supervivencias, si bien un porcentaje de ellos presentaron recidiva.

En la literatura publicada hasta el momento no abundan artículos que superen los 300 pacientes (100,116, 118,) con diagnóstico de CMPOA tratados mediante CR y HIPEC. A esto contribuye la baja incidencia de estas neoplasias y sobre todo el hecho de que este tratamiento radical aún no haya sido universalmente aceptado siendo centros muy seleccionados los que cuentan con esta estrategia terapéutica en su cartera de servicios. El estudio con más pacientes publicado por González-Moreno y Sugarbaker (175), contaba con 501 pacientes y afirmaba que la hemicolectomía derecha no suponía una ventaja en supervivencia frente a apendicectomía en pacientes con CMPOA tratados con CR y HIPEC; lograron una supervivencia global a 5 y 10 años de 71,9 y 54,5%. Posteriormente otros estudios como el de Elias (116) con 301 pacientes y una supervivencia a 5 años de 73% o el de Youssef (118) con 289 pacientes supervivencias a 5 y 10 años de 69 y 57% confirmaron los buenos resultados de esta terapia frente a las series clásicas que empleaban citorreducción volumétrica en las que tan sólo se alcanzaba una supervivencia global a 5 años de 53-54% y a 10 años de 18%-34% (62,63) (Fig. 73).

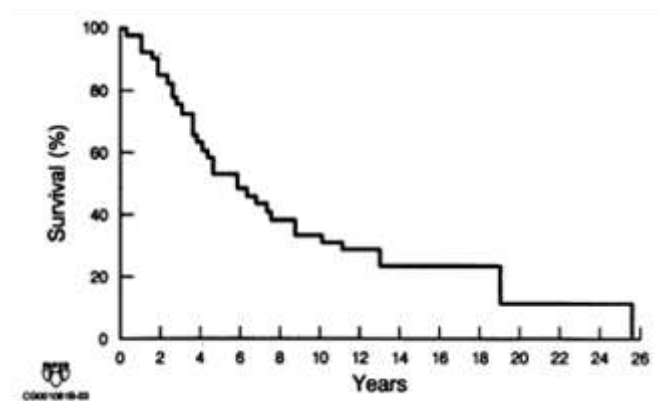


Fig. 73: Supervivencia global en pacientes con CMPOA tratados con citorreducción volumétrica (debulking), adaptado de Gough (63).

Con el aumento de la experiencia en este tratamiento en los últimos años se han publicado trabajos que han demostrado una mejor supervivencia a 5 años con datos en torno a los 69- 79% (116, 118, 120, 176) con algún estudio aislado que ha llegado a alcanzar supervivencias de hasta 94% a 5 años (110).

Un metanálisis de 2012 con 2298 pacientes con CMPOA tratados mediante CR y HIPEC que incluía tanto resultados de estudios iniciales como de los más recientes publicó una supervivencia a 3, 5 10 y 15 años de 80%, 74%, 63% y 59% respectivamente (120).

Por tanto nuestros resultados se asemejan a los mejores datos publicados en términos de supervivencia global con cifras superiores a la media de las publicaciones lo que permite confirmar que estamos en los estándares más altos de tratamiento mediante CR y HIPEC.

7.1.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

La supervivencia libre de enfermedad refleja el tiempo transcurrido desde la aplicación del tratamiento a la aparición de una recidiva de la enfermedad y por tanto se relaciona

con la capacidad de eliminar por completo las células tumorales evitando una nueva proliferación de las mismas.

La supervivencia libre de enfermedad en los pacientes de nuestro trabajo a los 1, 3 y 5 años fue de 82,67%, 62,46% y 50,25% lo que supone que a 5 años prácticamente la mitad de los pacientes se encontraba sin evidencia de recidiva.

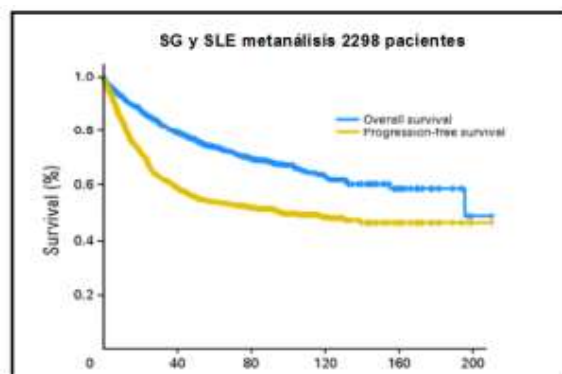
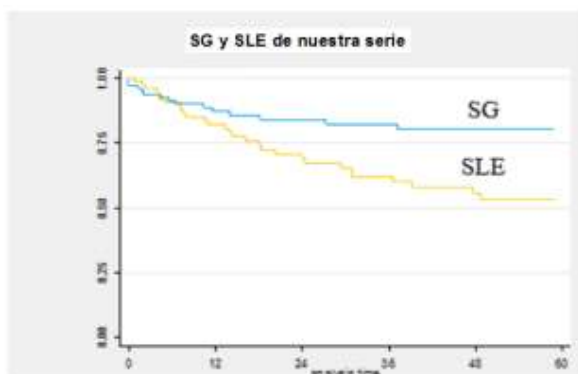


Fig. 74: Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de nuestra serie.

Fig. 75: Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en metanálisis de Chua con 2298 pacientes (120)

En los estudios basados en citorreducciones volumétricas (debulking), la recidiva peritoneal era el escenario más habitual, así en el estudio de Miner (65), en el que solo el 23% de los pacientes llegaba vivo a los 10 años, de estos supervivientes de larga evolución, la mayoría se encontraban vivos pero con enfermedad (77%) como resultado de una recidiva. También en el trabajo de Gough de la Clínica Mayo (63) se demuestra como la progresión tumoral se produce en un 76% de los pacientes.

Estudios con alto número de pacientes tratados mediante CR y HIPEC muestran SLE a 5 años de entre 37 y 73% llegando a alcanzar, en un gran número de ellos, cifras de SLE de 40-56% (109,116, 118,121,175,177,178). Destaca también el metanálisis de Chua (120) que objetiva SLE a 5 años de en torno al 54% como se muestra en la Fig. 75.

Nuestros resultados son consistentes con los encontrados en los estudios más recientes que emplean CR y HIPEC como estrategia de tratamiento (Figs. 74-75), destacando además que en 29 de los 33 pacientes con recidiva posterior ésta se produjo de nuevo a nivel peritoneal. Estos datos apoyan el abordaje radical de CR y HIPEC y además en caso de producirse una recidiva peritoneal, es posible realizar un nuevo tratamiento locorregional mediante CR y HIPEC (como sucedió en 19 pacientes) pudiendo permitir alcanzar largas supervivencias.

7.2. MORBIMORTALIDAD

La morbilidad de un procedimiento es expresión de su coste biológico. Para que una modalidad de tratamiento pueda ser empleada, además de permitir ampliar la supervivencia, debe tener un coste razonable para el paciente en cuanto a complicaciones y riesgo de fallecimiento tras su aplicación.

La morbilidad global, entendida como la aparición de toxicidad o de una o más de una complicación de cualquier grado (del I al V) según la clasificación de CTCAE 4.0 del National Cancer Institute (95) se objetivó en un 64.3% de los procedimientos, sin embargo las complicaciones graves (CTCAE 4.0 III, IV o V) estuvieron presentes tan solo en un 33.9% de los procedimientos, a menudo combinadas.

Las principales complicaciones desde el punto de vista global fueron el absceso intraabdominal, la neumonía nosocomial, la infección de herida y la sepsis de catéter central mientras que las principales complicaciones graves fueron, además de absceso intraabdominal y neumonía, la presentación de hemoperitoneo y de distrés respiratorio ocupando el 5º lugar la dehiscencia anastomótica que tuvo lugar en un 6,2% de los

procedimientos. Por otro lado el motivo más frecuente de reoperación fue el hemoperitoneo seguido de la dehiscencia anastomótica.

La estancia hospitalaria media, parámetro muy asociado a la morbilidad postoperatoria, fue de 28.63 días, con una mediana de 23 días y un rango intercuartílico de 16 a 35 días mientras que la mortalidad perioperatoria fue del 3,57%

En la literatura existe amplia variabilidad en cuanto a las cifras de morbilidad (Tabla 15) pues ésta resulta muy dependiente de parámetros como la agresividad del tipo histológico, la extensión de la enfermedad o la duración de la intervención. Por lo general en la mayoría de las publicaciones se refleja sólo la morbilidad grave (CTCAE III-V) y ésta varía entre 7-54% según el estudio, observándose con más frecuencia datos en torno al 27-40%; sin embargo, pese a la presencia de estas cifras de morbilidad grave, la mortalidad de las series suele ser inferior al 5% oscilando entre 0-11% lo que demuestra que pese a tratarse de un procedimiento radical es, en la mayoría de los casos, seguro (100,108,116,118,120,121,177,178) y sus cifras de morbimortalidad se asemejan a las otros procedimientos de cirugía mayor sobre el sistema digestivo (96, 179-183).

Autor	Centro	n	Morbilidad grave (%)	Mortalidad (%)
Elias	Multicéntrico	301	40	4,4
Youssef	Basingstoke,UK	289	7	1,4
Austin	Pittsburg	282	24,8	1,1
Sugarbaker	Washington DC	155	27	2
El Halabi	Baltimore	77	27	0
Chua	Sydney	106	49	3
Baratti	Milan	104	25	1
Smeenk	Amsterdam	103	54	11
Marcotte	Montreal	58	40	1,7
Nuestra serie	Madrid	84	33,9	3,57

Tabla 15. - Morbimortalidad en pacientes con CMPOA tratados mediante CR y HIPEC, adaptada de artículo de Marcotte (121)

Existe amplia variabilidad entre la frecuencia de las principales causas de morbilidad, no obstante, hay tendencia en los estudios a encontrar altos porcentajes de absceso intraabdominal y hemoperitoneo (121) también como causa de reoperación. Como causa de fallecimiento los estudios destacan la infección intraabdominal (116) y el fallo multiorgánico sin detallar con precisión la causa subyacente (118,119).

En cuanto a la estancia hospitalaria no son muchos los estudios que revelen este dato el cual es expresado como media y oscila entre los 12 (121,177) y los 26 días (116,118)

A tenor de los resultados tanto de nuestro estudio como de los disponibles en la literatura se observa que la estrategia de CR y HIPEC pese a estar gravada con una no desdeñable morbilidad de Grado III-V es un tratamiento seguro con tasas de mortalidad perioperatoria menores al 5%, cifras comparables a las otros procedimientos de cirugía mayor sobre el sistema digestivo como la esofagectomía por cáncer (179, 180), la duodenopancreatectomía cefálica por adenocarcinoma pancreático(181) o la hepatectomía mayor por carcinoma hepatocelular (96, 182, 183).

Es destacable que nuestros datos de estancia media son ligeramente superiores a los observados en la literatura, esto puede estar relacionado con el hecho de haber existido un pequeño grupo de pacientes con estancias totales superiores a los 3 meses que ha podido descompensar esta media (media de 28,6, mediana de 23); por otro lado nuestro grupo aún no ha puesto en marcha iniciativas de rehabilitación multimodal rápida (también conocidas como fast - track) en el ámbito de la carcinomatosis recientemente propuestas por algún estudio (184).

Otro dato que puede haber influido en las cifras de morbilidad es que la edad media de nuestros pacientes (57 años) fue superior a la mayoría de los estudios con alto número de

pacientes y que el PCI medio de los pacientes (PCI de 21,1) también fue ligeramente superior a la media de los estudios más representativos.

7.3. FACTORES PRONÓSTICOS

7.3.1. ESTADO FÍSICO Y SÍNTOMAS PREOPERATORIOS

El estado físico antes de una intervención de envergadura traduce el estado de la reserva biológica del paciente y nos habla del impacto que tiene la enfermedad en sus actividades de la vida diaria. Los síntomas asociados a ésta expresan como la neoplasia afecta a determinados órganos y al bienestar global del paciente.

En nuestro estudio los datos resaltan la importancia pronóstica del estado físico preoperatorio destacando cómo aquellos pacientes que afrontan la cirugía en buenas condiciones físicas (ECOG “performance status” 0-1) presentan mayor supervivencia global que los que se encuentran más deteriorados (ECOG “performance status” >1) de forma estadísticamente significativa; en cuanto a supervivencia libre de enfermedad los datos muestran una tendencia en este sentido sin alcanzar significación estadística.

También se objetiva este impacto pronóstico al evaluar los síntomas presentes en el paciente antes de la intervención hallando que los pacientes con síntomas graves como obstrucción intestinal establecida, caquexia o dolor abdominal incapacitante tienen mucho peor pronóstico en cuanto a supervivencia global en comparación con aquellos pacientes asintomáticos (Fig. 76).

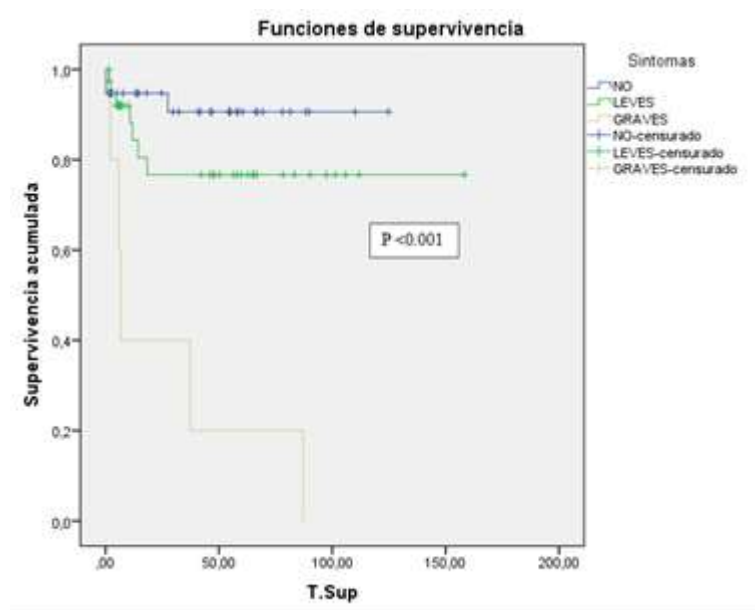


Fig. 76: Diferencias en supervivencia global en nuestra serie entre pacientes asintomáticos, con síntomas leves o síntomas graves

En la literatura relacionada con la CMPOA no hay estudios destinados específicamente al estudio del impacto pronóstico del estado preoperatorio o de los síntomas preoperatorios, además en la mayoría de estudios con mayor número de pacientes (100, 116, 118, 119, 163, 175) no se reflejan estos datos. Baratti (109) en su estudio del impacto pronóstico de marcadores tumorales busca y encuentra esta relación entre “ECOG-performance status” y supervivencia global presentando mayor supervivencia global los pacientes con PS=0 frente a aquellos con PS 1-2 ($p=0,009$) algo que no sucede en el estudio de Kusamura (111). En un estudio de Foster (185) los grupos comparativos se formaron entre PS 0-1 frente a PS >1 (de forma análoga a la nuestra) encontrando también diferencias en supervivencia global de forma significativa a favor de los pacientes con PS 0-1.

Hasta el momento apenas hay mención en los estudios relacionados con la CMPOA del impacto de la sintomatología en el pronóstico, un factor que nosotros consideramos

importante pues es reflejo de la progresión de la enfermedad y de la afectación de los distintos órganos intraabdominales.

Para pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal encontramos que en la clasificación pronóstica que propone Pelz (170) para pacientes tratados mediante citorreducción y HIPEC, además de la histología y la extensión de la enfermedad se incluye en esta clasificación la sintomatología preoperatoria dividiendo a los pacientes en: asintomáticos, pacientes con síntomas leves (pérdida de peso menor a 10%, dolor abdominal leve, ascitis asintomática) y pacientes con síntomas graves (pérdida de peso superior a 10%, dolor abdominal que no remite, obstrucción intestinal).

En el caso de los pacientes con CMPOA, dada la historia natural de la enfermedad, que muestra una progresión lenta, se da la circunstancia de que no es hasta estadios avanzados cuando el paciente comienza a presentar síntomas graves, esto implica que en este punto ya se ha comenzado a producir un mayor grado de invasividad en torno al intestino. No obstante, aunque estos síntomas tardan un tiempo en presentarse, el acúmulo progresivo de mucina en el abdomen que conduce al denominado abdomen en gelatina (“jelly belly”) (33) va produciendo un deterioro progresivo en cuanto a calidad de vida si bien esta situación pocas veces llega a invalidar por completo al paciente. En nuestros datos destaca el hecho de que la mitad de los pacientes con deterioro del estado general (PS >1) no presentaban sintomatología de gravedad.

Habiendo objetivado en nuestro estudio cómo repercuten en la supervivencia global de los pacientes tratados mediante CR y HIPEC, a nuestro juicio, tanto el “performance status” como, sobre todo, la presencia de síntomas merecen una especial atención en el pronóstico de la CMPOA que hasta el momento la literatura no les ha otorgado y por tanto en este trabajo los hemos considerado parámetros cruciales en la construcción de la clasificación pronóstica.

7.3.2. CIRUGÍA PREVIA

Los tratamientos quirúrgicos previos (sin empleo de HIPEC) frecuentemente realizados en otros centros pueden dificultar intervenciones ulteriores y por tanto hemos estudiado la implicación de los mismos en el pronóstico de nuestros pacientes.

No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a supervivencia global o libre de enfermedad al evaluar el antecedente de cirugías previas llevadas a cabo en los pacientes antes de la intervención de CR y HIPEC (parámetro medido como PSS) (Tabla 6) tanto comparando pacientes sin cirugías frente a pacientes con cirugías previas como comparando pacientes con cirugía en una región o menos frente a cirugía en 2 o más regiones.

En la literatura se aborda la importancia pronóstica de la cirugía previa ya en los primeros artículos de Sugarbaker (100,175) sobre tratamiento de la CMPOA mediante CR y HIPEC, en los cuales se objetiva cómo pacientes operados hasta en un máximo de 2 regiones (PSS 0-1) tienen mejor pronóstico en supervivencia global que aquellos intervenidos previamente en 3 o más regiones (PSS 2-3), posteriormente otros trabajos como el de Sorensen (162) o Chua (120, 186) también apoyaron esta importancia pronóstica, llegando a afirmar que las cirugías previas repetidas hacían más probable una recidiva precoz (<12meses) posterior.

Sin embargo, otros trabajos de elevado número de pacientes no otorgan importancia a este parámetro y ni siquiera lo estudian e incluso algunos como los de Kusamura (111) o Baratti (109) han evaluado esta influencia sin corroborar estos resultados. En un metanálisis publicado por Chua (120) se observan diferencias significativas en supervivencia global entre PSS (0-1) frente a PSS (2-3) si bien es cierto que de 2298 pacientes este dato no se recogió en 1136 (casi un 50%).

Recientemente Milanov (125) publica un artículo con 105 pacientes con CMPOA de alto grado específicamente diseñado a estudiar la influencia de una extensa cirugía previa encontrando que aquellos con PSS 2-3 presentaban un importante retraso desde el diagnóstico al tratamiento con CR y HIPEC así como menor supervivencia global siendo esta diferencia en supervivencia especialmente marcada en pacientes con ganglios negativos.

Spiliotis (92) sugiere una explicación para esta posible relación basada en el fenómeno de “atrapamiento de células tumorales” que implica que, en la cirugía previa sin HIPEC, pequeños nidos de células quedan atrapados en tejido cicatricial rico en factores de crecimiento favoreciendo recidivas posteriores. También es probable que, como en toda intervención quirúrgica, las adherencias producidas como consecuencia de las cirugías previas añadan un cierto grado de complejidad adicional y que esto se refleje en el pronóstico.

La literatura publicada hasta el momento muestra datos contradictorios al respecto de la importancia pronóstica de la cirugía previa, en nuestro estudio no hemos encontrado una relación significativa entre cirugías previas extensas y menor supervivencia global.

7.3.3. QUIMIOTERAPIA PREVIA

El papel del tratamiento de la CMPOA mediante quimioterapia sistémica no está bien establecido, sin embargo, son numerosos los pacientes que la reciben sobre todo antes de ser referidos a centros experimentados en su tratamiento.

En nuestros pacientes el hecho de haber recibido QT como tratamiento previo a la cirugía de CR y HIPEC se ha asociado significativamente a una menor supervivencia global.

En numerosos estudios (108, 110,111, 116) se ha observado que el hecho de haber recibido QT previa es un factor de mal pronóstico en cuanto a supervivencia global. Como explicación para este hallazgo contradictorio Baratti (108) sugiere que puede existir un sesgo pudiendo haberse administrado QT a aquellos con enfermedad más agresiva o de mayor extensión. Chua (120) en su metanálisis con 2298 pacientes apoya esta hipótesis y añade la posibilidad de que la quimioterapia sistémica conlleve una autoselección de clones celulares quimiorresistentes así como un retraso en realizar una cirugía de CR y HIPEC.

Algunos autores (112, 113,114) han sugerido mayor beneficio en tumores de alto grado aunque se trata de estudios con muy bajo número de pacientes; muy recientemente (enero 2015) un estudio (69) señala ventajas en supervivencia global en CMPOA de alto grado con presencia de células en anillo de sello empleando QT como tratamiento neoadyuvante previo a CR y HIPEC, no obstante, también es un estudio con poco poder estadístico.

Por tanto, nuestros resultados coinciden con los observados mayoritariamente en la literatura disponible, encontrando una menor supervivencia global en aquellos pacientes que recibieron QT previa; ésta frecuentemente fue administrada en otros centros antes de derivar al paciente a nuestro programa con las consiguientes secuelas por toxicidad propias de ese tipo de terapia así como un considerable retraso en el inicio del tratamiento radical mediante CR y HIPEC.

7.3.4. GRADO HISTOLÓGICO, PRESENCIA DE CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO Y AFECTACIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS

La histología es pieza clave en el pronóstico de cualquier neoplasia objetivando que rasgos biológicos más agresivos se asocian a peores resultados en la mayoría de los casos. En el contexto de la CMPOA hemos estudiado la importancia pronóstica de esta histología, de la presencia de células en anillo de sello así como de la posible diseminación por vía no peritoneal como es la extensión linfática.

En nuestra serie se observa una tendencia a una menor supervivencia global en aquellos pacientes con tumores con histología de alto grado o grado intermedio frente a los de bajo grado si bien las diferencias no alcanzan significación estadística ($p=0,08$). Esta diferencia sí es significativa en términos de supervivencia libre de enfermedad.

La presencia de células en anillo de sello (8 casos) también se ha asociado significativamente a una menor supervivencia global, este tipo de células estaban presentes en su mayoría en tumores de alto grado (7 de alto grado, 1 de grado intermedio).

Por último, la presencia de afectación linfática en nuestros pacientes es muy minoritaria (sólo tres pacientes) lo que no permite obtener resultados significativos

Ya en 2001 Ronnett (17) reflejaba importantes diferencias significativas en supervivencia (Fig. 77) según la histología de la carcinomatosis presentando los de bajo, moderado y alto grado supervivencias a 5 años de 75%, 50 y 14% respectivamente ($p<0,001$).

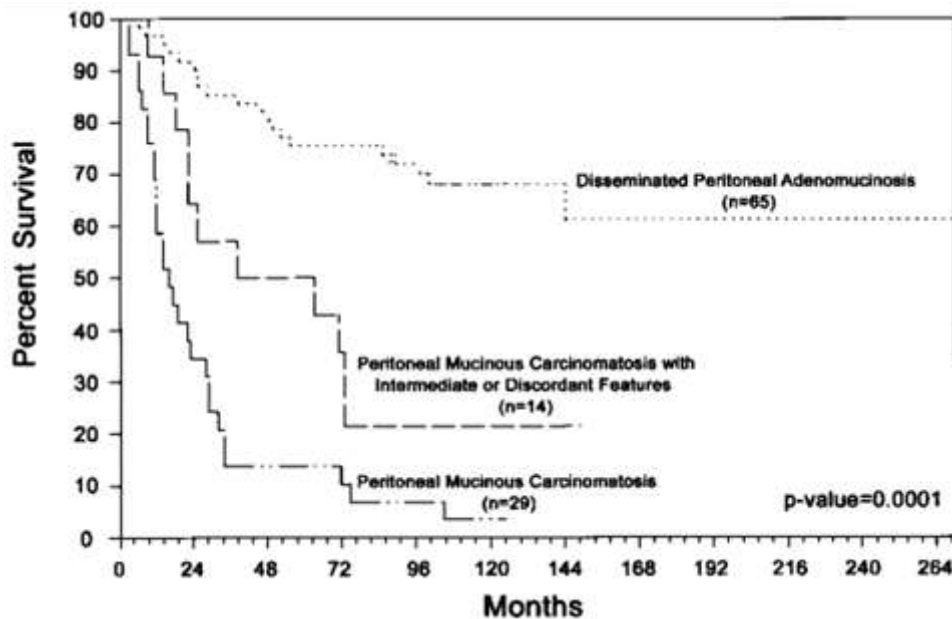


Fig. 77: Diferencias en supervivencia global entre pacientes con bajo, intermedio y alto grado según estudio de Ronnett (17)

Es destacable que, con respecto a los grados intermedios, unos autores los estudian como grupo independiente (116, 121, 139) y sin embargo otros como Omohwo (115) o Sugarbaker (100, 71, 117) los agrupan con los de alto grado.

La tendencia de todos los estudios es que, a mayor desdiferenciación del tumor, peor pronóstico en cuanto a supervivencia global (71,100, 108,109, 111,115-121)

La presencia de células en anillo de sello sucede salvo excepciones en tumores de alto grado y en el contexto de la CMPOA se ha revelado, al igual que en la carcinomatosis de origen colorrectal (187), como factor de mal pronóstico; de hecho en alguna clasificación como la de Bradley (13) se abogaba por que su presencia clasificara a los tumores como de alto grado independientemente del resto de características. Recientemente en 2014 Sirintrapun (123) estudió el impacto pronóstico de la presencia de células en anillo de sello en los tumores de alto grado diferenciando entre tumores de alto grado sin presencia

de células de anillo de sello, tumores de alto grado con presencia únicamente en el interior de la mucina y tumores de alto grado con células de anillo de sello invadiendo tejido; encontró que los peores datos de supervivencia se obtenían en aquellos pacientes con células que mostraban invasión de tejido mientras que aquellos sin células o con las células dentro de la mucina se comportaban de forma similar y presentaban comparativamente mejor pronóstico ($p < 0,015$).

La extensión por vía linfática es muy poco frecuente en la CMPOA siendo excepcional en tumores de bajo grado (119, 120); es importante resaltar que esta afectación no siempre es sencilla de determinar pues frecuentemente en su tratamiento no se realizan hemicolectomías (que permiten estudiar un elevado número de ganglios) especialmente en los tumores con histología menos agresiva.

Halabi (124) en un estudio con pacientes con carcinomatosis originada en tumores de alto grado en los que se pudo obtener una citorreducción óptima, objetivó que la supervivencia a 5 años en los pacientes con ganglios linfáticos positivos fue muy inferior a la de los pacientes con ganglios linfáticos negativos (21 % y 73% respectivamente) ($p < 0,001$) recomendando que el estado de los ganglios linfáticos debe tenerse en consideración sin llegar a ser una contraindicación preoperatoria.

Milovanov (125) en su estudio con 105 pacientes con histología de alto grado evaluó la supervivencia según la afectación linfática y el PSS, obtuvo que para pacientes con PSS 0-1 la supervivencia global a 5 años si presentaban ganglios negativos era de 75% frente a 17% en los que los ganglios estaban afectados. Para pacientes con PSS 2-3, los casos con ganglios eran negativos presentaban una supervivencia a 5 años de 32%, frente a 14% en los que los ganglios estaban afectados.

También el metanálisis de Chua (120) se objetiva esta implicación pronóstica de la afectación linfática con diferencias significativas en supervivencia tanto en tumores de bajo como de alto grado, algo también apoyado en un estudio de Wagner (163) con 282 pacientes.

Nuestros pacientes muestran datos coincidentes con la literatura reciente en cuanto a la importancia pronóstica de la histología y presencia de células en anillo de sello, sin haberse podido demostrar implicación pronóstica de la afectación linfática probablemente por bajo número de pacientes con ganglios afectados.

7.3.5. EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD

El índice de carcinomatosis peritoneal (PCI en inglés) nos permite cuantificar el grado de extensión de la carcinomatosis peritoneal y poder así establecer comparaciones entre los distintos pacientes tratados mediante CR y HIPEC. Para ello habremos de situar a los pacientes en grupos comparativos eligiendo determinados puntos de corte.

Hemos observado diferencias significativas tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de enfermedad a favor de los pacientes con menor extensión peritoneal, se ha realizado el análisis estadístico empleando como puntos de corte un PCI de 10, 20 y 30.

En la evidencia disponible distintos estudios (120, 126) han demostrado el valor pronóstico de la extensión de la enfermedad objetivando peor pronóstico a mayor PCI.

Además del PCI se han propuesto otros sistemas para valorar la extensión de la enfermedad como son el PCI simplificado o SPCI (166), el índice de Gilly (167) o el contejo de 7 regiones (169); sin embargo con el paso del tiempo han quedado en desuso

en favor del empleo universal del PCI como índice de referencia para medir la extensión de la enfermedad peritoneal.

La correlación entre PCI y pronóstico se ha estudiado empleando distintos valores como punto de corte, el primero en emplearse fue el valor de PCI de 20 (71,131) (Figs. 78 y 79), aunque también se han realizado estudios con corte en 10 y 20 (162); 10, 20 y 30 (120) u otros más arbitrarios como 12(108), 25(109, 139, 188) o incluso 6-12-19(116).

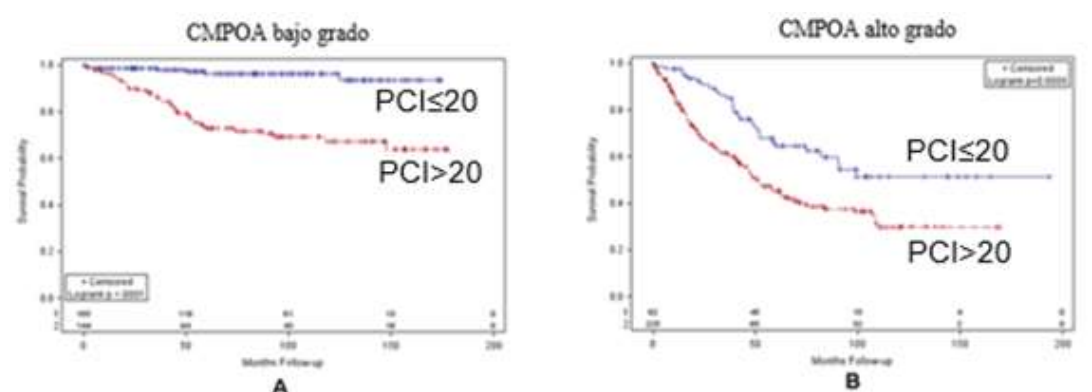


Fig. 78 y 79: Diferencias en supervivencia global entre PCI menor o igual a 20 (línea azul) frente a PCI superior a 20 (línea roja) tanto en carcinomatosis de bajo grado (A) como de alto grado (B) según estudio de Sugarbaker (71)

Otro ejemplo de la implicación pronóstica del PCI lo encontramos en el trabajo de El Halabi (131) en el que observó que, en los pacientes con carcinomatosis peritoneal con origen en tumores apendiculares de alto grado tratados con CR y HIPEC en los que se obtuvo una citorreducción óptima, la supervivencia global a los 5 años variaba de un 66% en aquellos pacientes con PCI menor de 20 a un 45% en aquellos con un PCI superior a 20.

Incluso hay algún trabajo (71) en el que se llega a alcanzar una supervivencia global a los 10 años del 94% en pacientes con carcinomatosis originada en tumores con histología de bajo grado y con PCI menor de 20 tratados mediante CR y HIPEC.

En consonancia con la literatura la extensión de la enfermedad peritoneal de nuestros pacientes se ha correlacionado significativamente con supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Para establecer la clasificación pronóstica hemos tomado como puntos de corte PCI de 10 y de 20 por ser los más empleados en la literatura. Es de destacar que ninguno de nuestros pacientes con PCI menor a 10 ha fallecido durante el seguimiento y solo un 20% de ellos ha presentado recidiva, lo que sigue la línea de los mencionados estudios.

7.3.6. GRADO DE CITORREDUCCIÓN

El grado de citorreducción nos indica el mayor o menor éxito del cirujano en eliminar la carga tumoral macroscópicamente visible antes de administrar la quimioterapia intraperitoneal lo que tiene importantes implicaciones en la efectividad de la misma a la hora de eliminar el residuo tumoral.

En nuestra experiencia hemos objetivado diferencias significativas en supervivencia global favorables a los pacientes en los que se consiguió obtener una citorreducción óptima (CC0-CC1) frente a aquellos en los que solamente se pudo obtener citorreducción incompleta (CC2-CC3). En supervivencia libre de enfermedad hemos encontrado una clara tendencia en este sentido sin llegar a alcanzar la significación estadística.

En multitud de trabajos se observa como este factor influye en la supervivencia independientemente de otros factores como el grado histológico destacando los publicados por Sugarbaker (100,117) (Fig.80).

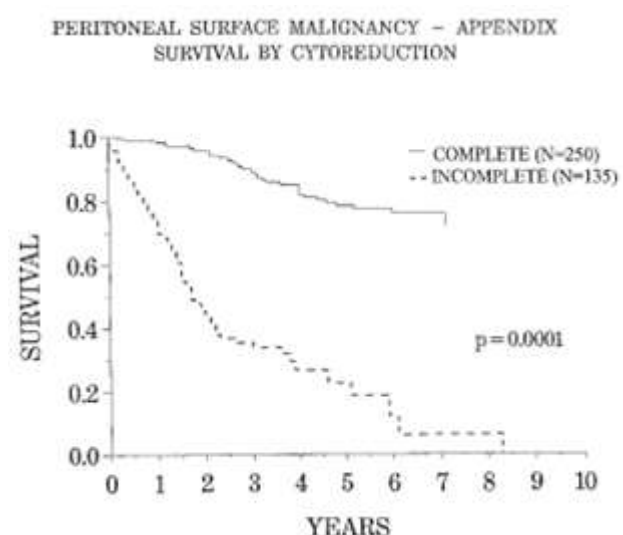


Fig. 80: Diferencias en supervivencia global entre citorreducción óptima (CC0-CC1) frente a citorreducción incompleta (CC2-CC3) según estudio de Sugarbaker (100)

Omohwo (115) en su estudio sobre carcinomatosis mucinosa peritoneal de origen apendicular con histología desfavorable objetiva una supervivencia global de 3 años para pacientes con neoplasia apendicular de alto grado de 60%, sin embargo al dividir entre citorreducción óptima (CC0-CC1) e incompleta (CC2-CC3) observa que la supervivencia fue de del 75% para los pacientes con CC (0-1) y del 28% en los pacientes con una (CC 2-3) ($p = 0,01$).

Elias (116) en su estudio con 301 pacientes también objetiva diferencias significativas de supervivencia según la CC alcanzada y destaca en su estudio que ningún paciente con CC1 o CC2 había presentado PCI por debajo de 20.

Posteriormente se ha corroborado esta importancia del CC en estudios como el de Vaira (110) o el de Marcotte (121) así como en estudios publicados recientemente para el estudio de la importancia de los marcadores tumorales (109, 111) en los que, pese a no

ser el objetivo principal del estudio, el grado de citorreducción aparecía como importante factor pronóstico para supervivencia global.

Destaca también un estudio de Chua (188) de 2011 en el que la citorreducción incompleta se relacionó además con recidiva precoz (menos de 12 meses) y un metanálisis también de Chua (120) con 2298 pacientes en el que, aquellos con citorreducción CC0 y CC1, presentaron una supervivencia global a 5 años de 85 y 80% respectivamente mientras aquellos con CC(2-3) solo de 24%.

Por tanto nuestros resultados se asemejan a los disponibles en la literatura destacando la importancia pronóstica de obtener una citorreducción que permita o bien eliminar la enfermedad visible por completo o bien que esta se limite a pequeñas lesiones de menos de 0,25cm que, como se ha explicado, es el límite de penetración que alcanza la quimioterapia intraperitoneal. Este factor pronóstico es el más dependiente de la destreza y experiencia del cirujano lo que da una explicación a los mejores resultados obtenidos en centros de referencia frente a centros con bajo volumen de pacientes con CMPOA.

7.3.7. TÉCNICA Y TIPO DE CITOSTÁTICO INTRAPERITONEAL

En los diferentes centros especializados en esta patología se emplean distintos citostáticos a la hora de aplicar la quimioterapia intraperitoneal, asimismo también difiere la técnica de administración de la QT por lo que en nuestros pacientes hemos estudiado si estas diferencias tienen implicación pronóstica.

En nuestra experiencia, a la hora de la administración de la HIPEC no encontramos diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad entre emplear mitomicina C intraperitoneal frente a oxaliplatino intraperitoneal con administración intravenosa simultánea de una dosis de 5-

FU-leucovorín. Tampoco encontramos diferencias significativas en supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad al comparar el uso de HIPEC como único tratamiento intraperitoneal o combinar el uso de HIPEC con el uso de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (EPIC) con 5-FU durante 5 días.

Hasta donde conocemos no existen estudios comparativos que muestren beneficio en supervivencia global o libre de enfermedad a favor de un tipo de quimioterápico intraperitoneal frente a otro; actualmente los más empleados son la mitomicina C y el oxaliplatino empleándose frecuentemente este último en combinación con una dosis intraoperatoria de QT iv simultánea.

En la literatura se ha estudiado si la forma de administrar la QT perioperatoria tiene alguna implicación pronóstica; los resultados de los estudios parecen indicar que la administración mediante quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (EPIC en inglés) no ofrece ventajas en supervivencia sobre la HIPEC (116, 120, 189, 190) (Fig.81); un estudio de Sorensen (162) diseñado para comparar ambas técnicas en CMPOA tampoco encuentra datos que apoyen el uso de EPIC. La tendencia actual es el paulatino abandono de su uso de la EPIC.

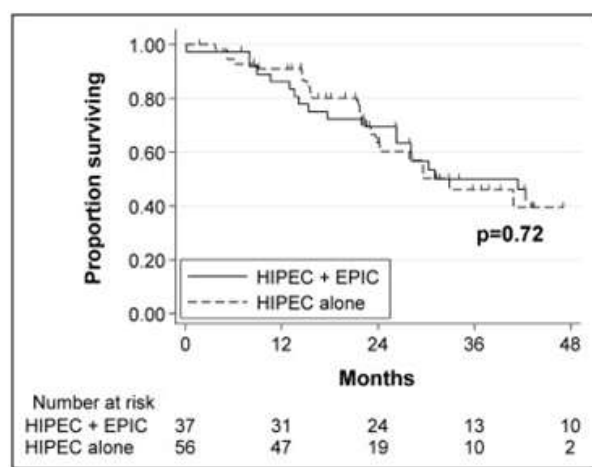


Fig. 81: Ausencia de diferencias significativas en supervivencia global entre usar HIPEC o HIPEC asociada a EPIC según estudio de Lam (190)

Al no existir un beneficio probado del uso de mitomicina C frente a oxaliplatino o viceversa ($p>0,4$) la elección de uno u otro dependerá del criterio del cirujano o de la experiencia de cada centro. En cuanto al empleo de EPIC, al no encontrar que aporte ventajas en cuanto a supervivencia y dado que, como algunos autores han apuntado (120), es un factor que puede añadir morbilidad, en la actualidad hemos abandonado su uso en el tratamiento de la CMPOA.

7.3.8. MARCADORES TUMORALES PREOPERATORIOS

El empleo de marcadores tumorales preoperatorios como herramienta diagnóstica y pronóstica está ampliamente aceptado para una importante variedad de tumores dado que se trata de una prueba sencilla y económica. Su análisis preoperatorio permite establecer unos valores de inicio con los que poder realizar comparaciones durante el seguimiento a largo plazo; adicionalmente estos niveles preoperatorios pueden tener implicaciones pronósticas por si mismos.

En nuestra serie hemos encontrado hallazgos relevantes en cuanto a pronóstico en relación a los niveles de dos de los tres marcadores estudiados, el CA125 y el Ca19.9, no así en relación al CEA.

En cuanto al CA125 hemos objetivado que aquellos pacientes que presentaron niveles elevados (>35 UI/ml) antes del procedimiento de CR y HIPEC, presentaron de forma estadísticamente significativa peor pronóstico a nivel de supervivencia global con respecto a los pacientes con niveles normales, además se observó una clara tendencia a alcanzar menor supervivencia libre de enfermedad sin resultar esta asociación estadísticamente significativa. Al emplear 60UI/ml como punto de corte se observó significativamente mejor pronóstico tanto para supervivencia global como para

supervivencia libre de enfermedad a favor de aquellos pacientes con niveles por debajo de 60UI/ml con respecto a aquellos con niveles superiores a 60UI/ml

En cuanto al Ca19.9 hemos objetivado que aquellos pacientes que presentaron niveles elevados (>37 UI/ml) antes del procedimiento de CR y HIPEC mostraron una clara tendencia a una menor supervivencia global con respecto a los niveles normales sin llegar a alcanzar la significación estadística. A nivel de supervivencia libre de enfermedad sí se objetivaron diferencias significativas entre aquellos pacientes con niveles preoperatorios elevados (>37UI/ml) frente a niveles normales con mejor pronóstico para estos últimos lo cual sucede también al comparar a pacientes con niveles por encima y por debajo de 60UI/ml a favor de los pacientes con niveles por debajo de 60UI/ml.

Con relación al CEA no hemos encontrado relación significativa ni clara tendencia entre niveles elevados y supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad.

Al estudiar la posible relación entre niveles elevados de los distintos marcadores (Ca125, CEA y Ca19.9) con histología desfavorable (grado intermedio o alto) no hemos encontrado relación significativa con ninguno de ellos.

Al estudiar la posible relación entre niveles elevados de los distintos marcadores (Ca125, CEA y Ca19.9) con enfermedad peritoneal extensa, hemos encontrado asociación significativa entre enfermedad peritoneal extensa medida como PCI >20 y niveles elevados de Ca19.9 (>37UI/ml).

En los últimos años en la literatura ha existido un aumento en el número de publicaciones relacionadas con importancia pronóstica de los marcadores tumorales en el contexto de la CMPOA.

Con relación al Ca125 Baratti (109) en su estudio con 62 pacientes encontró que los niveles de Ca125 se relacionaban significativamente con la agresividad del tumor y su

extensión hallando que niveles normales del marcador se relacionaban con una mayor posibilidad de alcanzar una citorreducción óptima, este último hallazgo fue también descrito por Ross (146). En otro estudio posterior de Baratti (108) se objetivó como niveles elevados de CA125 se asociaban a menor supervivencia a 5 años ($p<0,047$) y a mayor probabilidad de recidiva ($p<0,01$) al igual que en 2013 señaló Wagner en un estudio con 176 pacientes (141) (Fig. 82). Estos datos fueron confirmados por Chua (147) tanto en supervivencia libre de enfermedad ($p<0,004$) como en supervivencia global ($p<0,001$).

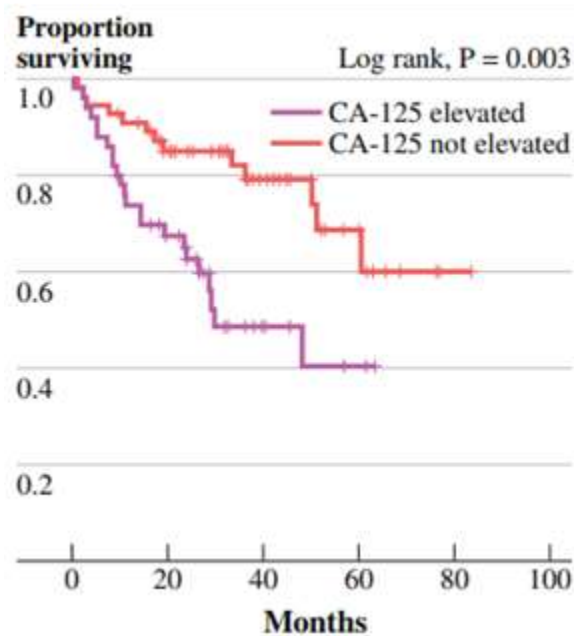


Fig. 82: Diferencias en supervivencia global entre pacientes con niveles normales de CA125 (línea roja) y niveles de CA125 (línea morada) elevados según estudio de Wagner (141)

Recientemente Kusamura (111) apoya esta implicación pronóstica del marcador CA125 y aboga por que tanto Ca19.9 como CA125 formen parte de la evaluación preoperatoria en todo paciente con CMPOA.

Con respecto a los niveles de Ca19.9 en un trabajo de Carmignani (144) con 532 pacientes se encontró relación entre niveles de Ca19.9 con supervivencia global a 5 años mencionando que aunque los niveles absolutos no se relacionaron con el pronóstico, niveles normales de Ca19.9 sí se asociaron significativamente a mejor pronóstico en supervivencia global. Baratti (108,109) y van Ruth (143) encontraron asociación entre niveles elevados de Ca19.9 y aumento de riesgo de recidiva pero no encontraron significación en cuanto a supervivencia global.

Posteriormente los resultados de Chua (188) con 113 pacientes muestran cómo niveles elevados de Ca19.9 tras citorreducción óptima en pacientes con grado histológico intermedio o bajo se asocian significativamente a recidiva precoz (<12 meses) y por tanto a menor supervivencia.

Este mismo autor (147) estudia el impacto de Ca19.9 junto con Ca125, CEA y otros marcadores inflamatorios en 174 pacientes confirmando la importancia pronóstica de Ca19.9 en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad destacándola sobre los demás marcadores y además relacionando sus valores con el grado histológico del tumor.

También existen estudios como el de Kusamura (111) que relaciona significativamente niveles de Ca19.9 por encima de 89 UI/ml con imposibilidad de realizar una citorreducción óptima. Recientemente en un estudio de Koh (139) (Fig. 83 A y B) con 218 pacientes de nuevo se destaca el valor pronóstico de Ca19.9 en supervivencia global frente a los otros marcadores (CA125 y CEA) y además se estratifica los valores en 4 subgrupos (<40, 41-100, 100-1000 y >1000UI/ml) con supervivencias a 5 años de 90%, 67%, 54% y 12% respectivamente.

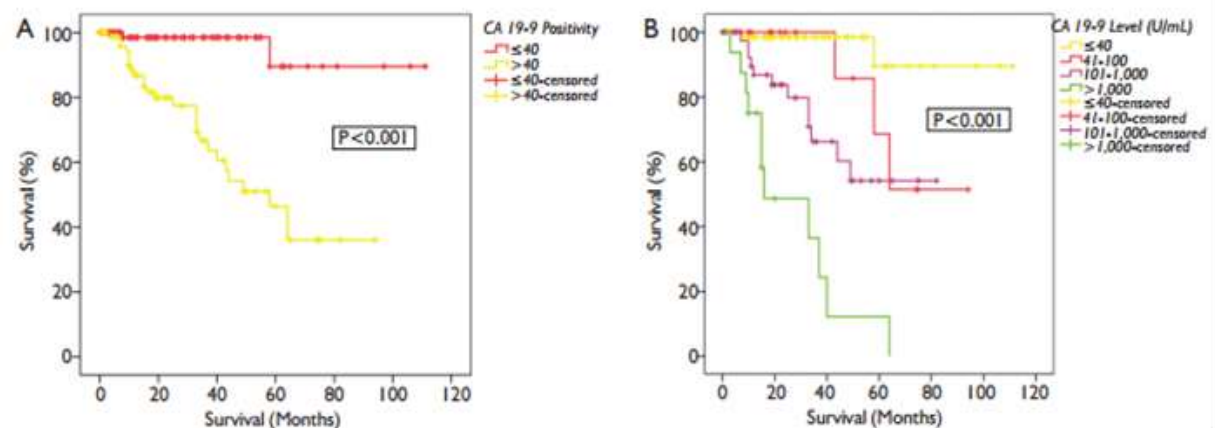


Fig. 83 A: Diferencias en supervivencia global entre pacientes con niveles normales de Ca19.9 (línea roja) y niveles elevados de Ca19.9 (línea amarilla) según estudio de Koh (139)

Fig. 83 B: Diferencias en supervivencia global entre pacientes con niveles normales de Ca19.9 (línea amarilla) y niveles elevados en distintos intervalos (líneas roja, morada y verde) según estudio de Koh (139)

Con respecto al CEA los resultados son más heterogéneos. Varios estudios no encuentran relación entre CEA y supervivencia global (109, 139, 141, 143) y otros sólo son capaces de mostrar relación entre niveles elevados y supervivencia libre de enfermedad (108,188).

Sin embargo, hay estudios (147) en la dirección opuesta; Carmignani (106) con 532 pacientes sí encuentra relación significativa entre sus niveles y supervivencia global y además esto sucede también en pacientes que requieren una nueva intervención de CR y HIPEC por recidiva; recientemente Canbay (142) encuentra también relación entre niveles CEA y supervivencia global así como correlación de estos niveles con extensión de la enfermedad y posibilidad de citorreducción óptima.

Por último mencionar que se han realizado recientemente algunos estudios (149, 145, 146) que miden la relación entre supervivencia global y número de estos marcadores elevados (Ca19.9, CA125 y CEA) encontrando que aquellos pacientes con los tres marcadores elevados presentan mucho peor pronóstico que aquellos sin elevación en ninguno de ellos.

Por tanto, basándonos en nuestros datos y en los disponibles en la literatura se observa que los marcadores tumorales preoperatorios pueden tener una importante implicación en el pronóstico de los pacientes con CMPOA tratados mediante CR y HIPEC estando su estudio en auge en estos momentos como atestiguan las muy recientes publicaciones al respecto. Los marcadores más respaldados por la evidencia son el Ca125 y Ca19.9 como así sucede en nuestros pacientes, sin embargo no está bien determinado el punto de corte sobre el que apoyarse para tomar decisiones; algunos estudios emplean el límite alto de la normalidad pero otros toman otros valores elegidos de forma arbitraria. En nuestro caso para la construcción de nuestra clasificación pronóstica hemos decidido tomar como punto de corte el valor del límite alto de la normalidad así como un segundo punto de corte establecido en 60UI/ml, éste fue elegido inicialmente de forma arbitraria pero se comprobó como clínicamente relevante tanto para CA125 como para Ca19.9 al realizar el análisis de supervivencia.

Con respecto a la pregunta de si la elevación de los niveles de estos marcadores se relacionan con grado histológico del tumor o extensión de la enfermedad peritoneal que nos planteamos como objetivo secundario, hemos observado cómo en la literatura los resultados al respecto son heterogéneos y poco concluyentes; en nuestro trabajo hemos encontrado relación entre niveles de Ca19.9 elevados con mayor extensión peritoneal de la enfermedad (PCI>20) algo que, hasta donde sabemos, no está descrito en la literatura.

Dada la demostrada importancia pronóstica de los marcadores creemos que, teniendo en cuenta el conjunto de factores estudiados, pueden ser herramientas útiles en la toma de decisiones clínicas y por eso incluimos los valores de CA125 y Ca19.9 en nuestra propuesta de clasificación pronóstica.

7.3.9. NÚMERO DE PROCEDIMIENTOS POR PACIENTE

En caso de presentarse una recidiva peritoneal tras un procedimiento de CR y HIPEC existe la posibilidad de realizar nuevos procedimientos de las mismas características si la situación lo permite, no obstante el pronóstico de los pacientes intervenidos una sola vez puede diferir del pronóstico de aquellos que necesitan más de un procedimiento.

En aquellos de nuestros pacientes con recidiva peritoneal que han sido subsidiarios de una nueva cirugía de CR y HIPEC se ha observado de forma estadísticamente significativa una menor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad comparados con los pacientes que sólo precisaron un procedimiento, no obstante es de resaltar que más del 60% de los pacientes que necesitaron un nuevo procedimiento continuaba vivo a los 5 años.

En una gran parte de las publicaciones con mayor número de pacientes con CMPOA no se aborda el análisis estadístico de los pacientes que requieren procedimientos repetidos de CR y HIPEC. La información al respecto es limitada aunque apoya el uso repetido de CR y HIPEC en otras carcinomatosis (191); en el contexto de la CMPOA destaca un artículo recientemente publicado por Sardi (165) con 162 pacientes específicamente diseñado para evaluar el pronóstico de este tipo de pacientes con recidiva de CMPOA observando que el porcentaje de citorreducción óptima (CC0-CC1) en la primera CR y HIPEC fue de 96% frente a 65% en la segunda. Objetiva además una supervivencia global a 1 año en primera, segunda y tercera CR y HIPEC de 100%, 91% y 75% respectivamente y una supervivencia global a 5 años en primera y segunda CR y HIPEC de 54% y 34% respectivamente apoyando por tanto el uso de este tratamiento de forma repetida en caso de recidiva peritoneal.

Tanto nuestros datos como los disponibles en la limitada evidencia publicada al respecto observan diferencias significativas en supervivencia entre un solo procedimiento y dos o más procedimientos de CR y HIPEC; no obstante dadas las cifras de supervivencia obtenidas en pacientes con más de un procedimiento creemos que es razonable ofrecer este tratamiento a los pacientes que presenten una recidiva peritoneal.

7.3.10. CURVA DE APRENDIZAJE

Toda estrategia de tratamiento de nueva aparición precisa de un periodo de aprendizaje y adaptación en el que el equipo que la desarrolla adquiere progresivamente mayor experiencia. Por tanto hemos querido comparar si esta curva de aprendizaje ha tenido influencia en el pronóstico de nuestros pacientes. Para ello hemos comparado los pacientes tratados en los primeros 8 años de experiencia (punto en el cual se alcanzó la cifra de 140 procedimientos de CR y HIPEC contabilizando carcinomatosis de otros orígenes además del origen mucinoso apendicular) frente a los tratados en los 7 años siguientes.

Al comparar nuestros resultados entre aquellos pacientes tratados desde enero del 2000 a diciembre de 2007 frente a aquellos tratados entre enero de 2008 y junio de 2014, la curva de supervivencia global muestra una tendencia a favor del segundo periodo de experiencia (Fig. 68) sin llegar a objetivar diferencias estadísticamente significativas. No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de enfermedad.

Al comparar la duración de la intervención quirúrgica entre los dos periodos se observa que la duración media de los procedimientos en el segundo periodo es ligeramente menor

que en el primer periodo de experiencia (543 minutos frente a 508 minutos) sin llegar a alcanzar la significación estadística.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas al comparar el número de días totales de estancia o el número de días de estancia en UCI en los pacientes intervenidos en el primer periodo frente al segundo periodo.

En cuanto al número de complicaciones graves se observa una tendencia a favor del segundo periodo observando un mayor porcentaje de pacientes sin ninguna complicación en este grupo de mayor experiencia sin llegar a objetivar diferencias estadísticamente significativas.

En la literatura los estudios que tratan la curva de supervivencia se centran en la supervivencia global como parámetro a estudiar. La importancia de la curva de aprendizaje en procedimientos de CR y HIPEC fue explorada por Yan (133) con 140 pacientes con carcinomatosis de distintos orígenes encontrando que en el segundo periodo (con mayor experiencia acumulada) los pacientes presentaron menos complicaciones graves ($p<0,05$), menor duración de la intervención ($p<0,027$) y menor estancia en UCI ($p<0,05$); la supervivencia global a 2 años mostró una tendencia a favor de los pacientes tratados en el segundo periodo (78% frente a 63%).

Posteriormente otros estudios (192, 193, 194) han seguido esta misma dirección, y en la literatura al respecto se afirma que son precisos al menos 130-140 procedimientos de CR y HIPEC para completar la curva de aprendizaje (193,194).

Un estudio de 2014 de Andreasson (134) dirigido a evaluar la curva de aprendizaje específicamente en pacientes con CMPOA corroboró la importancia de la misma encontrando diferencias significativas en supervivencia global a 4 años a favor del grupo tratado en un segundo periodo de experiencia (80% frente a 63%) ($p<0,02$) llegando a

afirmar que se requieren en torno a 200 procedimientos de CR y HIPEC para optimizar el resultado quirúrgico.

También en esta línea Chua (120) estudia en su metanálisis la supervivencia a 5 años comparando centros experimentados (>10 años de experiencia) frente a centros emergentes (<10 años de experiencia) encontrando a 5 años una supervivencia global de 75% frente a 65% respectivamente si bien esta diferencia no alcanzó significación estadística.

Nuestros resultados muestran una tendencia que va en la línea de los resultados presentes en la literatura en los que a mayor experiencia, mejores resultados se obtienen en términos de morbilidad y supervivencia global; creemos además que esta experiencia no solo atañe a la habilidad técnica necesaria para afrontar procedimientos de considerable complejidad como el tratamiento mediante CR y HIPEC sino que también resulta fundamental la adecuada selección de pacientes a los que realizar este procedimiento, algo que sin duda se perfecciona con el paso del tiempo. Además, desde el prisma de un centro de referencia en el tratamiento de pacientes con carcinomatosis peritoneal de distintos orígenes apoyamos la afirmación, muy presente en la literatura, de que esta patología debe centralizarse en instituciones con amplia experiencia (133, 193, 194).

7.4. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA PROPUESTA (“SEMCHE”)

Para una determinada patología el uso de una clasificación pronóstica pretende estratificar el riesgo de aparición de un evento para un paciente concreto basado en una serie de parámetros de ése mismo paciente. En este trabajo el factor a pronosticar es la supervivencia global buscando la estratificación del paciente en tres posibles grupos de

riesgo; para ello hemos buscado apoyarnos en factores clínicos (**S**íntomas y **E**stado físico preoperatorio), bioquímicos (**M**arcadores tumorales preoperatorios Ca19.9 y CA125), de la propia intervención quirúrgica (grado de **C**itorreducción), **H**istológicos y relacionados con la **E**xtensión de la enfermedad conformando una clasificación pronóstica que responde al acrónimo **SEMCHE**.

La clasificación pronóstica obtenida cuya puntuación puede oscilar entre 2 y 28 puntos se ha aplicado a todos los pacientes de nuestra serie permitiendo catalogarlos en 3 grupos pronósticos (SEMCHE I, II y III); al realizar el análisis de supervivencia global de estos grupos hemos comprobado que esta clasificación puede resultar clínicamente útil destacado el ominoso pronóstico de los pacientes con CMPOA tratados mediante CR y HIPEC pertenecientes al grupo de alto riesgo (SEMCHE III) (Fig.84).

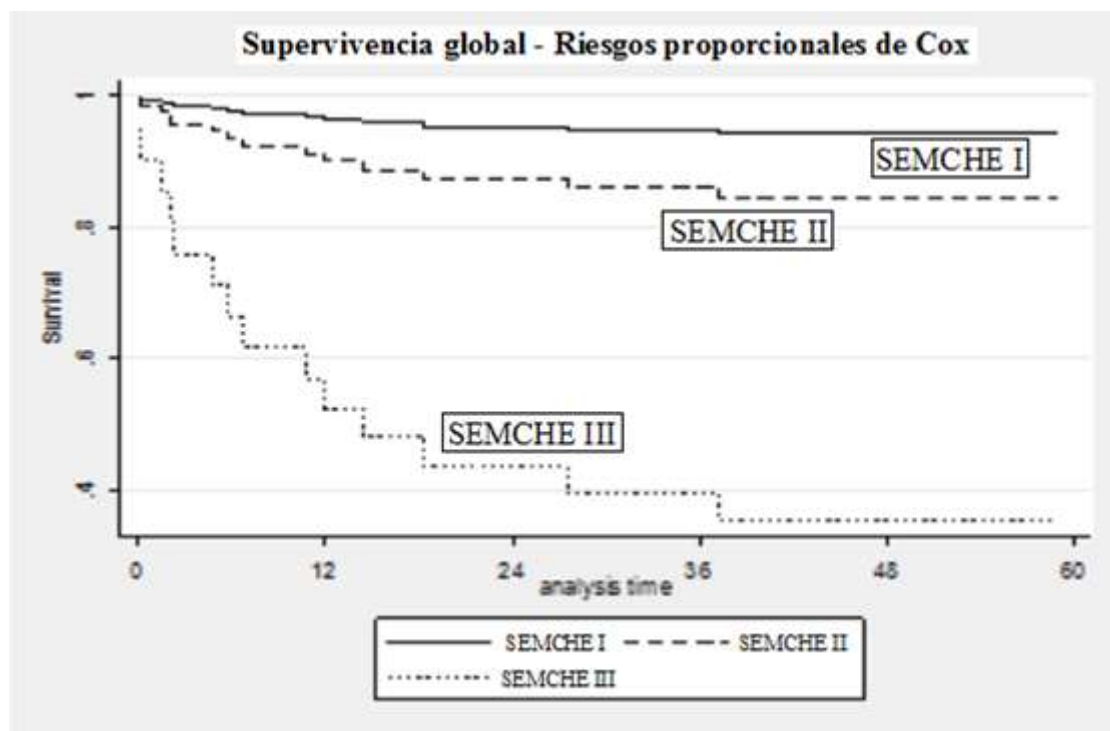


Fig. 84: Diferencias en supervivencia global en nuestra serie entre pacientes pertenecientes al grupo de bajo riesgo (línea continua), de riesgo intermedio (línea discontinua) y de alto riesgo (línea punteada)

En el contexto de carcinomatosis de origen colorrectal, la clasificación pronóstica propuesta por Verwaal (169) evaluaba localización del tumor primario (colon o recto), histología, presencia de células en anillo de sello y número de regiones afectadas encontrando diferencias en supervivencia global entre los 3 grupos pronósticos en los que quedaron divididos 103 pacientes con carcinomatosis de ese origen tratados mediante CR y HIPEC. Destacaron las significativas diferencias entre el grupo de peor pronóstico (PS III) respecto a los otros dos. No obstante esta clasificación pionera fue creada para ser aplicada únicamente a carcinomatosis de origen colorrectal no así a carcinomatosis de origen apendicular.

La clasificación pronóstica propuesta por Pelz (170) para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal basada en elementos clínicos, histológicos y de extensión de la enfermedad ha alcanzado importante difusión y sobre la misma han sido publicados distintos estudios con elevado número de pacientes que la han validado (171,172,195).

En el primer estudio de Pelz(170) realizado con 40 pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal se objetivó una supervivencia global a los dos años de los grupos PSDS I, II, III, IV tras el tratamiento mediante CR y HIPEC de 100%, 80%, 80% y 0% respectivamente ($p<0,001$). El grupo IV además se relacionó con una muy baja posibilidad de lograr una citorreducción óptima.

Posteriormente de nuevo Pelz (195) publica datos con 167 pacientes en los emplea el PSDSS para estratificar a pacientes con carcinomatosis colorrectal en un artículo para estudiar el efecto de la QT preoperatoria, confirmando mediante análisis multivariante al PSDSS como factor independiente de supervivencia.

Chua aplica esta clasificación (171) a 56 pacientes con PC de origen colorrectal y encuentra diferencias significativas entre la mediana de supervivencia de PSDS I, II, III y IV (38, 24 y 7 meses respectivamente).

Un estudio de la Sociedad Americana de Enfermedades Malignas de la Superficie Peritoneal (172) publica en 2014 un estudio con 1013 pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal tratados con CR y HIPEC comparando PSDS I, II, III y IV observando diferencias significativas (Fig. 85) en cuanto a mediana de supervivencia en los distintos grupos tanto en pacientes que recibieron HIPEC (86, 43, 29, y 28 meses) como los que no (45, 19, 8, y 6 meses).

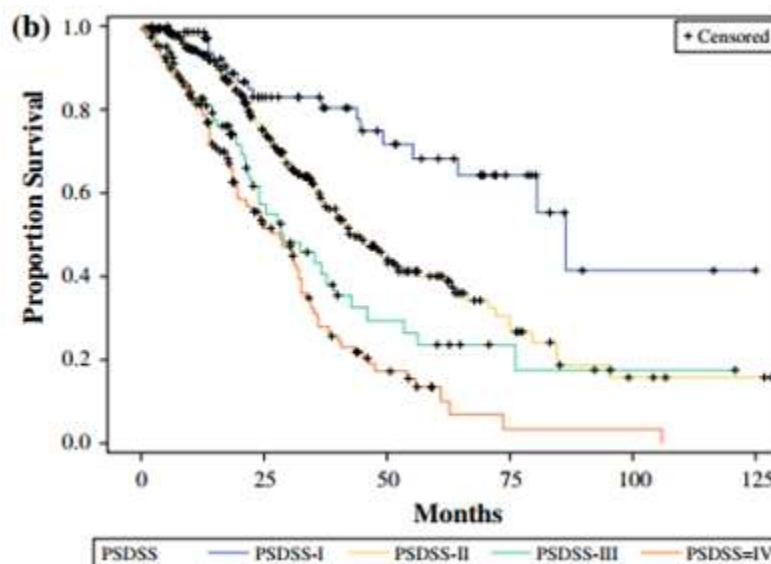


Fig. 85: Diferencias en supervivencia global entre pacientes con carcinomatosis peritoneal colorrectal tratados con CR y HIPEC pertenecientes a los distintos grupos de riesgo (PSDSS I, II, III y IV) según estudio de la Sociedad Americana de Enfermedades Malignas de la Superficie Peritoneal (172)

Recientemente en 2014 Yoon (196) aplica este sistema PSDSS en pacientes con carcinomatosis tanto de origen colorrectal como apendicular encontrando diferencias significativas entre los distintos grupos pronósticos en términos de resecabilidad.

La clasificación pronóstica propuesta por Esquivel (173) centrada en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen apendicular que tiene en cuenta histología del tumor, extensión de la enfermedad y forma de diseminación peritoneal (componente celular dentro de la mucina, grado de invasión, etc.) no ha tenido repercusión en otras publicaciones; bajo nuestro punto de vista la puntuación basada en la histología es muy compleja de determinar y dificulta su aplicación a la práctica clínica.

Para construir una clasificación pronóstica fácil de obtener y con aplicabilidad clínica hemos tenido en cuenta nuestros propios resultados en cuanto a supervivencia global así como la evidencia científica disponible en la literatura. Se ha tenido muy en cuenta la clasificación propuesta por Pelz (170) para el tratamiento de carcinomatosis de origen colorrectal mediante CR y HIPEC basada en elementos clínicos, histológicos y de extensión de la enfermedad. A esto hemos añadido el parámetro de estado físico preoperatorio medido como “performance status” de la ECOG ya que dado el frecuente carácter no invasivo de la CMPOA puede existir un relevante deterioro del estado físico preoperatorio sin presentar sintomatología de gravedad y este hecho no hubiera quedado recogido siguiendo la clasificación pronóstica de Pelz. Otro parámetro pronóstico muy presente en la literatura referente al tratamiento de la CMPOA y corroborado en nuestros pacientes ha sido el grado de citorreducción (óptima frente a incompleta) también incorporada en nuestra clasificación.

Además dada la relevante implicación pronóstica tanto en nuestros pacientes como en la literatura de los valores preoperatorios de Ca125 y Ca19.9 ambos han sido incluidos empleando como punto de corte el valor superior de la normalidad y 60UI/ml

Para otorgar las distintas puntuaciones a los parámetros nos hemos basado de nuevo en los hallazgos disponibles en la literatura así como en el peso relativo de los distintos factores en nuestro análisis multivariante. Hemos decidido establecer 3 categorías

pronósticas (SEMCHE I, II y III) en lugar de 4 para simplificar la interpretación de los resultados de cara a su aplicabilidad clínica.

La clasificación pronóstica propuesta se aplicó a los pacientes de nuestro estudio observando cómo efectivamente se obtienen 3 grupos de riesgo (SEMCHE I, II y III o bajo, intermedio y alto) con diferencias significativas en supervivencia global entre los mismos.

Hasta el momento actual no existe una clasificación pronóstica sencilla y validada para los pacientes con carcinomatosis mucinosa apendicular tratados mediante citorreducción y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

Empleando la clasificación propuesta en este trabajo, un paciente puede tener una puntuación elevada en los parámetros preoperatorios que baste para clasificarle en el grupo de alto riesgo-SEMCHE III (ej. sintomatología grave, PS >1, Ca19.9 y Ca125>60, incluso PCI estimado por TC superior a 20). El grupo de riesgo en que el paciente quede catalogado puede influir en la decisión tanto preoperatoria como intraoperatoria de elegir o bien un tratamiento mediante CR y HIPEC o, si se piensa que el paciente se va a beneficiar de forma muy limitada de un tratamiento radical especialmente si se trata de un paciente frágil, optar por un enfoque paliativo.

Tras los resultados obtenidos creemos que la clasificación (SEMCHE) que hemos confeccionado es novedosa, aplicable y clínicamente útil pudiendo además ayudar en la toma de decisiones, no obstante, como toda nueva clasificación debe de ser validada por nuevos estudios que corroboren su utilidad.

CONCLUSIONES

- 1) El tratamiento de la Carcinomatosis Mucinoso Peritoneal de Origen Apendicular (CMPOA) mediante Citorreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (CR y HIPEC) es eficaz en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.
- 2) El tratamiento de la CMPOA mediante CR y HIPEC es seguro en términos de morbilidad en relación a otros procedimientos de cirugía mayor sobre el sistema digestivo.
- 3) La presencia preoperatoria de sintomatología de gravedad en pacientes con CMPOA es un marcador de mal pronóstico en términos de supervivencia global.
- 4) La elevación preoperatoria de CA125 y Ca19.9 en pacientes con CMPOA se relaciona con peor supervivencia global y peor supervivencia libre de enfermedad.
- 5) La clasificación pronóstica propuesta (SEMCHE) basada en factores clínicos, histológicos, bioquímicos y de la propia intervención quirúrgica, permite predecir la supervivencia global de los pacientes con CMPOA tratados mediante CR y HIPEC pudiendo ser un elemento discriminatorio en la toma de decisiones.
- 6) La elevación preoperatoria de Ca19.9 en el contexto de la CMPOA se relaciona con enfermedad peritoneal extensa, medida como PCI>20.
- 7) La experiencia acumulada sobre la curva de aprendizaje en la realización de procedimientos de CR y HIPEC tiende a disminuir la incidencia de complicaciones postoperatorias y aumentar la supervivencia global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Connor S, Hanna G, Frizelle F. Appendiceal tumors. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(1):75-80.
2. Mc Cusker ME, Coté TR, Clegg LX, Sobin LH. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. *Cancer*. 2002;94(12):3307-3312.
3. Ruoff C, Hanna L, Zhi W, Shahzad G, Gotlieb V, Saif M. Cancers of the Appendix: Review of the Literatures. *ISRN Oncology*. 2011;2011:1-6.
4. Misdraji J. Mucinous epithelial neoplasms of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol*. 2015;28:S67-S79.
5. Woodruff R, McDonald J. Benign and malignant cystic tumors of the appendix. *Surg Gynecol ObOet*. 1940;71:750-755.
6. Gibbs N. Mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the vermiform appendix with particular reference to mucocele and pseudomyxoma peritonei. *J Clin Pathol*. 1973;26(6):413-421.
7. Higa E, Rosai J, Pizzimbono C, Wise L. Mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma, and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. A re-evaluation of appendiceal "mucocele". *Cancer*. 1973;32(6):1525-1541.
8. Melcher D, Rayan A. Columnar-cell (non-carcinoid) tumours of the appendix. *Br J Surg*. 1968;55(9):693-696.
9. Appelman HD. Epithelial neoplasia of the appendix. *Pathology of the colon, small int*
10. Ronnett B, Zahn C, Kurman R, Kass M, Sugarbaker P, Shmookler B. A Clinicopathologic Analysis of 109 Cases with Emphasis on Distinguishing Pathologic

Features, Site of Origin, Prognosis, and Relationship to “Pseudomyxoma Peritonei”. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1390-1408.

11. Bradley R, Stewart J, Russell G, Levine E, Geisinger K. Pseudomyxoma Peritonei of Appendiceal Origin: A Clinicopathologic Analysis of 101 Patients Uniformly Treated at a Single Institution, With Literature Review. *Am J Surg Pathol* . 2006;30(5):551-559.

12. Carr N, McCarthy W, Sobin L. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix. A clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer*. 1995;75(3):757-768.

13. Bradley R, Cortina G, Geisinger K. Pseudomyxoma peritonei: Review of the controversy. *Curr Diagn Pathol*. 2007;13(5):410-416.

14. Misdraji J. Appendiceal mucinous neoplasms: controversial issues. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(6):864-870.

15. Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(8):1089–1103

16. Pai RK, Longacre TA. Appendiceal mucinous tumors and pseudomyxoma peritonei: histologic features, diagnostic problems, and proposed classification. *Adv Anat Pathol*. 2005;12(6):291–311

17. Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, Shmookler BM, Wu L, Sugarbaker PH. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer*. 2001;92(1):85–91.

18. Harshen R, Jyothirmayi R, Mithal N. Pseudomyxoma peritonei. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2003;15(2):73-77.
19. Werth R. Klinische und anatomische untersuchungen zur lehre von den bauchgeschwuelsten und der laparotomie. Arch Gynaecol Obstet. 1884;24:100-118.
20. Frankel E. Uber das sogenannte pseudomyxoma peritonei. Med Wochenschr. 1901;48:965-970.
21. Weaver C. Mucocoele of appendix with pseudomucinous degeneration. Am J Surg. 1937;36(2):523-526.
22. Cheng K. An experimental study of mucocoele of the appendix and pseudomyxoma peritonei. J Pathol. 1949;61(2):217-225.
23. Sandenbergh HA, Woodruff JD. Histogenesis of pseudomyxoma peritonei. Review of 9 cases. Obstet Gynecol. 1977; 49(3):339-345.
24. Pingpank JF. Diagnosis and Treatment of Peritoneal Carcinomatosis. In: De Vita VT editor. Cancer, Principles and Practice of Oncology. 8th Edition. Philadelphia: Lippincott. Williams and Wilkins; 2008;2389-2399.
25. Vásquez Jimenez W. Tratamiento Regional de la Enfermedad Peritoneal Maligna mediante Citorreducción, Quimioterapia Intraperitoneal y perioperatoria: Análisis de supervivencia y factores pronósticos. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía, Madrid; 2010.
26. Pseudomyxoma Peritonei A Cancer Whose Biology Is Characterized by a Redistribution Phenomenon. Ann. Surg . 1994;219(2):109-111.

27. Turnage RH, Richardson KA, Li BD, McDonald JC. Pared Abdominal, ombligo, peritoneo, mesenterios, epiplón y retroperitoneo. En: Townsend CM, editor. Sabiston Tratado de Cirugía. Barcelona: Elsevier; 2009;1129-1154.
28. Williams R, White H. The greater omentum: Its applicability to cancer surgery and cancer therapy. *Curr Probl Surg*. 1986;23(11):795-865.
29. Rangel-Moreno J, Moyron-Quiroz J, Carragher D, Kusser K, Hartson L, Moquin A et al. Omental Milky Spots Develop in the Absence of Lymphoid Tissue-Inducer Cells and Support B and T Cell Responses to Peritoneal Antigens. *Immunity*. 2009;30(5):731-743.
30. Mebius R. Lymphoid Organs for Peritoneal Cavity Immune Response: Milky Spots. *Immunity*. 2009;30(5):670-672.
31. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, Averbach AM, Bland R, Chang D et al. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg*. 1996;30:233-280.
32. Smeenk R, Bruin S, van Velthuisen M, Verwaal V. Pseudomyxoma Peritonei. *Curr Probl Surg*. 2008;45(8):527-575.
33. Esquivel J, Sugarbaker P. Clinical presentation of the pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg*. 2000;87(10):1414-1418.
34. Esquivel J, Sugarbaker P. Pseudomyxoma peritonei in a hernia sac: analysis of 20 patients in whom mucoid fluid was found during a hernia repair. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(1):54-58.
35. Edwards DP, Scott HJ. The use of laparoscopy in a case of appendiceal cystadenoma presenting as pseudomyxoma peritonei in an inguinal hernial sac. *J R Coll Surg Edinb*. 1998;43(2):112-113.

36. Rezkalla MA, Peterson KG, Ryan JJ. Pseudomyxoma peritonei: a case of mucinous adenocarcinoma of the appendix presenting as inguinal hernia. *S D Med.* 2006;59(2):54-57.
37. Vána J, Adamicová K, Johanes R, Zacharova O, Ammerová E, Solek R. Appendiceal mucocoele causing pseudomyxoma peritonei. *Zentralbl Chir.* 2005;130(2):177-80.
38. Thompson M. Mucinous Appendiceal Adenocarcinoma Presenting 5 Years after Appendectomy. *Ann Intern Med.* 2004;140(8):W33.
39. Smeenk R, van Velthuysen M, Verwaal V, Zoetmulder F. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(2):196-201.
40. Krause, J., Bergman, A., Graf, W., Nilsson, A. and Mahteme, H. (2012). Ultrasonography findings and tumour quantification in patients with pseudomyxoma peritonei. *Eur J Radiol.* 81(4):648-651.
41. Francica G, Lapicciarella G, Giardiello C, Scarano F, Angelone G, De Marino F et al. Giant mucocoele of the appendix: clinical and imaging findings in 3 cases. *J Ultrasound Med.* 2006;25(5):643-648.
42. Hanbidge AE, Lynch D, Wilson SR. US of the peritoneum. *Radiographics.* 2003;23(3):663-684.
43. Tsai C. Ultrasound features of disseminated adenomucinosi (pseudomyxoma). *Br J Radiol.* 1998;71(845):564-566.
44. Kreel L, Bydder G. Computed tomography of fluid collections within the abdomen. *J Comput Tomogr.* 1980;4(2):105-115.

45. Sulkin T, O'Neill H, Amin A, Moran B. CT in Pseudomyxoma Peritonei: A Review of 17 Cases. *Clin Radiol*. 2002;57(7):608-613.
46. Moran B, Cecil T. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(3):585-603.
47. de Bree E, Koops W, Kröger R, van Ruth S, Verwaal V, Zoetmulder F. Preoperative computed tomography and selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(1):65-71.
48. Jacquet P, Jelinek JS, Chang D, Koslowe P, Sugarbaker PH. Abdominal computed tomographic scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery. *J Am Coll Surg*. 1995;181(6):530-538.
49. Diop A, Fontarensky M, Montoriol P, Da Ines D. CT imaging of peritoneal carcinomatosis and its mimics. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(9):861-872.
50. Bevan K. Pseudomyxoma peritonei. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2(1):44-50.
51. Rivard J, Temple W, McConnell Y, Sultan H, Mack L. Preoperative computed tomography does not predict resectability in peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg*. 2014;207(5):760-765.
52. Buy JN, Malbec L, Ghossain MA, Guinet C, Ecoiffier J. Magnetic resonance imaging of pseudomyxoma peritonei. *Eur J Radiol*. 1989;9(2):115-118.
53. Low R, Barone R, Gurney J, Muller W. Mucinous Appendiceal Neoplasms: Preoperative MR Staging and Classification Compared with Surgical and Histopathologic Findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(3):656-665.

54. Passot G, Glehen O, Pellet O, Isaac S, Tychyj C, Mohamed F et al. Pseudomyxoma Peritonei: Role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pathological grade and potential for complete cytoreduction. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(3):315-323.
55. Hirano M, Yonemura Y, Canbay E, Ichinose M, Togawa T, Matsuda T et al. Laparoscopic Diagnosis and Laparoscopic Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei Detected by CT Examination. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:1-4.
56. Esquivel J, Averbach A. Laparoscopic Cytoreductive Surgery and HIPEC in Patients with Limited Pseudomyxoma Peritonei of Appendiceal Origin. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:1-5.
57. Passot G, Bakrin N, Isaac S, Decullier E, Gilly F, Glehen O et al. Postoperative outcomes of laparoscopic vs open cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(8):957-962.
58. Friedland JS, Allardice JT, Wyatt AP. Pseudomyxoma peritonei. *J R Soc Med*. 1986;79(8):480-482.
59. Green N, Gancedo H, Smith R, Bennett G. Pseudomyxoma peritonei—nonoperative management and biochemical findings. *Obstet Gynecol Surv*. 1976;31(6):514.
60. Haid M, Bowie L, Kim D, Khandekar J, Victor T. Peritoneal washing therapy for pseudomyxoma peritonei. *South Med J*. 1981;74(8):913-915.
61. Kotani Y, Shiota M, Umemoto M, Tobiume T, Koike E, Shimaoka M et al. Laparoscopic mucin removal in patients with pseudomyxoma peritonei. *JSLs*. 2009;13(2):203-206.

62. Fernandez RN, Daly JM. Pseudomyxoma peritonei. Arch Surg. 1980;115(4):409-414.
63. Gough D, Donohue J, Schutt A, Gonchoroff N, Goellner J, Wilson T et al. Pseudomyxoma Peritonei Long-Term Patient Survival with an Aggressive Regional Approach. Ann Surg. 1994;219(2):112-119.
64. Smith J, Kemeny N, Caldwell C, Banner P, Sigurdson E, Huvos A. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. The memorial sloan-kettering cancer center experience. Cancer. 1992;70(2):396-401.
65. Miner T, Shia J, Jaques D, Klimstra D, Brennan M, Coit D. Long-term Survival Following Treatment of Pseudomyxoma Peritonei An Analysis of Surgical Therapy. Ann Surg. 2005;241(2):300-308.
66. Lieu C, Lambert L, Wolff R, Eng C, Zhang N, Wen S et al. Systemic chemotherapy and surgical cytoreduction for poorly differentiated and signet ring cell adenocarcinomas of the appendix. Ann Oncol. 2011;23(3):652-658.
67. Chua T, Pelz J, Kerscher A, Morris D, Esquivel J. Critical Analysis of 33 Patients with Peritoneal Carcinomatosis Secondary to Colorectal and Appendiceal Signet Ring Cell Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2009;16(10):2765-2770.
68. Sugarbaker P, Bijelic L, Chang D, Yoo D. Neoadjuvant FOLFOX chemotherapy in 34 consecutive patients with mucinous peritoneal carcinomatosis of appendiceal origin. J Surg Oncol. 2010;102(6):576-581.
69. Milovanov V, Sardi A, Ledakis P, Aydin N, Nieroda C, Sittig M. Systemic chemotherapy (SC) before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin (PMCA). Eur J Surg Oncol. 2015;41(5):707-712

70. P. H. Sugarbaker "An overview of peritonectomy, visceral resections, and perioperative chemotherapy for peritoneal surface malignancy" en *Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy: Textbook and Video Atlas*. P. H. Sugarbaker, Editor. Woodbury, Conn, USA: Cine-Med; 2012:1-26.
71. Sugarbaker P. Epithelial Appendiceal Neoplasms. *Cancer J*. 2009;15(3):225-235.
72. Portilla A, Sugarbaker P, Chang D. Second-look Surgery after Cytoreduction and Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: Analysis of Prognostic Features. *World J Surg*. 1999;23(1):23-29.
73. Sugarbaker P. Peritonectomy Procedures. *Ann Surg*. 1995;221(1):29-42.
74. de Lima Vazquez V, Sugarbaker P. Total anterior parietal peritonectomy. *J Surg Oncol*. 2003;83(4):261-263.
75. de Lima Vazquez V, Sugarbaker P. Cholecystectomy, lesser omentectomy, and stripping of the omental bursa: A peritonectomy procedure. *J Surg Oncol*. 2003;84(1):45-49.
76. de Lima Vazquez V, Sugarbaker PH. Xiphoidectomy. *Gastric Cancer*. 2003;6(2):127-129
77. Sugarbaker P. Dissection by electrocautery with a ball tip. *J Surg Oncol*. 1994;56(4):246-248.
78. Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22(4):465-472.
79. Bijelic L, Sugarbaker P. Cytoreduction of the small bowel surfaces. *J Surg Oncol*. 2008;97(2):176-179.

80. Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980 Feb;40(2):256-260.
81. Speyer JL, Myers CE. The use of peritoneal dialysis for delivery of chemotherapy to intraperitoneal malignancies. *Recent Results Cancer Res.* 1980;74:264-269.
82. Koga S, Shimizu N, Maeta M, Hamazoe R, Izumi A. Application of heat combined with antineoplastic agent administration in the treatment of cancer (with special reference to malignancy of the digestive system). *Gan To Kagaku Ryoho.* 1983;10(2 Pt 2):358-365.
83. Elias D. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol.* 2004;15(10):1558-1565.
84. Yan T, Black D, Savady R, Sugarbaker P. A Systematic Review on the Efficacy of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2006;14(2):484-492.
85. Elias D, Gilly F, Glehen O. Carcinomes péritonéaux d'origine digestive et primitive. Rueil-Malmaison: Arnette; 2008.
86. van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. "Pharmacology of perioperative cancer chemotherapy" en *Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy: Textbook and Video Atlas*. P. H. Sugarbaker, Editor. Woodbury, Conn, USA: Cine-Med; 2012:159-166
87. Sugarbaker P. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2007;95(2):93-96.

88. de Lima Vazquez V, Stuart O, Mohamed F, Sugarbaker P. Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;52(2):108-112.
89. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep*. 1978;62(1):1-11.
90. Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS. A distributed model of peritoneal-plasma transport: theoretical considerations. *Am J Physiol*. 1984 Apr;246(4 Pt 2):R597-607.
91. Dedrick RL. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol*. 1985;12(3 Suppl 4):1-6.
92. Spiliotis J, Efstathiou E, Halkia E, Vaxevanidou A, Datsis A, Sugarbaker P. The influence of tumor cell entrapment phenomenon on the natural history of Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(115):705-708.
93. Roviello F, Caruso S, Marrelli D, Pedrazzani C, Neri A, De Stefano A et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: State of the art and future developments. *Surg Oncol*. 2011;20(1):e38-e54.
94. Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier A, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):253-257.
95. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
96. Chua T, Yan T, Saxena A, Morris D. Should the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal

Chemotherapy Still be Regarded as a Highly Morbid Procedure?. *Ann Surg.* 2009;249(6):900-907.

97. Witkamp A, de Bree E, Kaag M, van Slooten G, van Coevorden F, Zoetmulder F. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg.* 2001;88(3):458-463.

98. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol.* 2004;5(4):219-228.

99. Roviello F, Marrelli D, Neri A, Cerretani D, de Manzoni G, Pedrazzani C et al. Treatment of Peritoneal Carcinomatosis by Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion (IHCP): Postoperative Outcome and Risk Factors for Morbidity. *World J Surg.* 2006;30(11):2033-2040.

100. Sugarbaker P, Chang D. Results of Treatment of 385 Patients With Peritoneal Surface Spread of Appendiceal Malignancy. *Ann Surg Oncol.* 1999;6(8):727-731.

101. Alves S, Mohamed F, Yadegarfar G, Youssef H, Moran B. Prospective longitudinal study of quality of life following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(12):1156-1161.

102. Kirby R, Liauw W, Zhao J, Morris D. Quality of Life Study following Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei including Redo Procedures. *Int J Surg Oncol.* 2013;2013:1-5.

103. Shan L, Saxena A, Shan B, Morris D. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2014;23(4):199-210.

104. 2. McQuellon R, Russell G, Shen P, Stewart J, Saunders W, Levine E. Survival and Health Outcomes After Cytoreductive Surgery With Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy for Disseminated Peritoneal Cancer of Appendiceal Origin. *Ann Surg Oncol*. 2007;15(1):125-133.
105. Zhong Y, Deng M, Xu R, Kokudo N, Tang W. Pseudomyxoma peritonei as an intractable disease and its preoperative assessment to help improve prognosis after surgery: A review of the literature. *Intractable Rare Dis Res*. 2012;1(3):115-121.
106. Yan T, Morris D, Saxena A. Critical assessment of preoperative and operative risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *ANZ J Surg*. 2009;79:A81-A81.
107. Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-656.
108. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Langer M, Andreola S, Favaro M et al. Pseudomyxoma Peritonei: Clinical Pathological and Biological Prognostic Factors in Patients Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol*. 2007;15(2):526-534.
109. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, Seregini E, Laterza B, Oliva D et al. Prognostic Value of Circulating Tumor Markers in Patients with Pseudomyxoma Peritonei Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(8):2300-2308.
110. Vaira M, Cioppa T, de Marco G, Bing C, D'Amico S, D'Alessandro M et al. Management of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction+HIPEC (hyperthermic

intraperitoneal chemotherapy): results analysis of a twelve-year experience. *In Vivo*. 2009;23(4):639-644.

111. Kusamura S, Hutanu I, Baratti D, Deraco M. Circulating tumor markers: Predictors of incomplete cytoreduction and powerful determinants of outcome in pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol*. 2013;108(1):1-8.

112. Chen C, Huang C, Kang W, Hsieh J. Experience with adjuvant chemotherapy for pseudomyxoma peritonei secondary to mucinous adenocarcinoma of the appendix with oxaliplatin / fluorouracil /leucovorin (FOLFOX4). *World J Surg Onc*. 2008;6(1):118.

113. Bijelic L, Kumar A, Stuart O, Sugarbaker P. Systemic Chemotherapy prior to Cytoreductive Surgery and HIPEC for Carcinomatosis from Appendix Cancer: Impact on Perioperative Outcomes and Short-Term Survival. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:1-6.

114. Blackham A, Swett K, Eng C, Sirintrapun J, Bergman S, Geisinger K et al. Perioperative systemic chemotherapy for appendiceal mucinous carcinoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2013;109(7):740-745.

115. Omohwo C, Nieroda C, Studeman K, Thieme H, Kostuik P, Ross A et al. Complete Cytoreduction Offers Longterm Survival in Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Appendiceal Tumors of Unfavorable Histology. *J Am Coll Surg*. 2009;209(3):308-312.

116. Elias D, Gilly F, Quenet F, Bereder J, Sidéris L, Mansvelt B et al. Pseudomyxoma peritonei: A French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(5):456-462.

117. Sugarbaker P. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(3):239-243.
118. Youssef H, Newman C, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil T, Moran B. Operative Findings, Early Complications, and Long-Term Survival in 456 Patients With Pseudomyxoma Peritonei Syndrome of Appendiceal Origin. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(3):293-299.
119. Carr N, Finch J, Ilesley I, Chandrakumaran K, Mohamed F, Mirnezami A et al. Pathology and prognosis in pseudomyxoma peritonei: a review of 274 cases. *J Clin Pathol.* 2012;65(10):919-923.
120. Chua T, Moran B, Sugarbaker P, Levine E, Glehen O, Gilly F et al. Early- and Long-Term Outcome Data of Patients With Pseudomyxoma Peritonei From Appendiceal Origin Treated by a Strategy of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2449-2456.
121. Marcotte E, Dubé P, Drolet P, Mitchell A, Frenette S, Leblanc G et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin as treatment for peritoneal carcinomatosis arising from the appendix and pseudomyxoma peritonei: a survival analysis. *World J Surg Onc.* 2014;12(1):332.
122. Shetty S, Natarajan B, Thomas P, Govindarajan V, Sharma P, Loggie B. Proposed classification of pseudomyxoma peritonei: influence of signet ring cells on survival. *Am Surg.* 2013 Nov;79(11):1171-1176.
123. Sirintrapun S, Blackham A, Russell G, Votanopoulos K, Stewart J, Shen P et al. Significance of signet ring cells in high-grade mucinous adenocarcinoma of the peritoneum from appendiceal origin. *Hum Pathol.* 2014;45(8):1597-1604.

124. Halabi H, Gushchin V, Francis J, Athas N, MacDonald R, Nieroda C et al. Prognostic Significance of Lymph Node Metastases in Patients with High-Grade Appendiceal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;19(1):122-125.
125. Milovanov V, Sardi A, Aydin N, Nieroda C, Sittig M, Nunez M et al. Extensive surgical history prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is associated with poor survival outcomes in patients with peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(7):881-885.
126. Swellengrebel H, Zoetmulder F, Smeenk R, Antonini N, Verwaal V. Quantitative intra-operative assessment of peritoneal carcinomatosis – A comparison of three prognostic tools. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(10):1078-1084.
127. Jacquet P, Jelinek J, Steves M, Sugarbaker P. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 1993;72(5):1631-1636.
128. Flicek K, Ashfaq A, Johnson C, Menias C, Bagaria S, Wasif N. Correlation of Radiologic with Surgical Peritoneal Cancer Index Scores in Patients with Pseudomyxoma Peritonei and Peritoneal Carcinomatosis: How Well Can We Predict Resectability?. *J Gastrointest Surg*. 2015;[Publicación electrónica, pendiente publicar en revista]
129. Koh J, Yan T, Glenn D, Morris D. Evaluation of Preoperative Computed Tomography in Estimating Peritoneal Cancer Index in Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2008;16(2):327-333.
130. Chua TC, Al-Alem I, Saxena A, Liauw W, Morris DL. Surgical cytoreduction and survival in appendiceal cancer peritoneal carcinomatosis: an evaluation of 46 consecutive patients. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1540-1546.

131. El Halabi H, Gushchin V, Francis J, Athas N, MacDonald R, Nieroda C et al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2011;19(1):110-114.
132. Shankar S, Ledakis P, El Halabi H, Gushchin V, Sardi A. Neoplasms of the appendix: current treatment guidelines. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1261-1290.
133. Yan TD, Links M, Fransi S, Jacques T, Black D, Saunders V et al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy--a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(8):2270-2280.
134. Andréasson H, Lorant T, Pålman L, Graf W, Mahteme H. Cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: Aspects of the learning curve. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(8):930-936.
135. Gubbels JA, Belisle J, Onda M, Rancourt C, Migneault M, Ho M et al. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors. *Mol Cancer*. 2006;26 5(1):50.
136. Seelenmeyer C. The cancer antigen CA125 represents a novel counter receptor for galectin-1. *J Cell Sci*. 2003;116(7):1305-1318.
137. Gubbels J, Felder M, Horibata S, Belisle J, Kapur A, Holden H et al. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells. *Mol Cancer*. 2010;9(1):11.

138. Gebauer F, Wicklein D, Stubke K, Nehmann N, Schmidt A, Salamon J et al. Selectin binding is essential for peritoneal carcinomatosis in a xenograft model of human pancreatic adenocarcinoma in pfp/rag2-- mice. *Gut*. 2012;62(5):741-750.
139. Koh JL, Liauw W, Chua T, Morris DL. Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) is an independent prognostic indicator in pseudomyxoma peritonei post cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4(2):173-181.
140. Taflampas P, Dayal S, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil T, Moran B. Pre-operative tumour marker status predicts recurrence and survival after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal Pseudomyxoma Peritonei: Analysis of 519 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(5):515-520.
141. Wagner P, Austin F, Sathaiah M, Magge D, Maduekwe U, Ramalingam L et al. Significance of Serum Tumor Marker Levels in Peritoneal Carcinomatosis of Appendiceal Origin. *Ann Surg Oncol*. 2012;20(2):506-514.
142. Canbay E, Ishibashi H, Sako S, Mizumoto A, Hirano M, Ichinose M et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level predicts prognosis in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg*. 2013;37(6):1271-1276.
143. van Ruth S, Hart AA, Bonfrer JM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Prognostic value of baseline and serial carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19.9 measurements in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(10):961-967.

144. Carmignani PC, Hampton R, E. Sugarbaker C, Chang D, H. Sugarbaker P. Utility of CEA and CA 19-9 tumor markers in diagnosis and prognostic assessment of mucinous epithelial cancers of the appendix. *J Surg Oncol*. 2004;87(4):162-166.
145. Alexander-Sefre F, Chandrakumaran K, Banerjee S, Sexton R, Thomas J, Moran B. Elevated tumour markers prior to complete tumour removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. *Colorect Dis*. 2005;7(4):382-386.
146. Ross A, Sardi A, Nieroda C, Merriman B, Gushchin V. Clinical utility of elevated tumor markers in patients with disseminated appendiceal malignancies treated by cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(8):772-776.
147. Chua T, Chong C, Liauw W, Zhao J, Morris D. Inflammatory Markers in Blood and Serum Tumor Markers Predict Survival in Patients With Epithelial Appendiceal Neoplasms Undergoing Surgical Cytoreduction and Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg*. 2012;256(2):342-349.
148. Dilly A, Song X, Zeh H, Guo Z, Lee Y, Bartlett D et al. Mitogen-activated protein kinase inhibition reduces mucin 2 production and mucinous tumor growth. *Translational Research*. 2015; [Publicación electrónica, pendiente publicar en revista]
149. Semino-Mora C, Liu H, McAvoy T, Nieroda C, Studeman K, Sardi A et al. Pseudomyxoma Peritonei: Is Disease Progression Related to Microbial Agents? A Study of Bacteria, MUC2 and MUC5AC Expression in Disseminated Peritoneal Adenomucinosi and Peritoneal Mucinous Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1414-1423.
150. Chang M, Byeon S, Yoon S, Kim B, Lee H, Kang G et al. Leptin, MUC2 and mTOR in Appendiceal Mucinous Neoplasms. *Pathobiology*. 2012;79(1):45-53.

151. Amini A, Masoumi-Moghaddam S, Ehteda A, Morris D. Secreted mucins in pseudomyxoma peritonei: pathophysiological significance and potential therapeutic prospects. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):71.
152. Shetty S, Thomas P, Ramanan B, Sharma P, Govindarajan V, Loggie B. Kras mutations and p53 overexpression in pseudomyxoma peritonei: association with phenotype and prognosis. *J Surg Res.* 2013;180(1):97-103.
153. Yajima N, Wada R, Yamagishi S, Mizukami H, Itabashi C, Yagihashi S. *Hum Pathol.* 2005;36(11):1217-1225.
154. Yoon S, Kim B, Lee H, Kang G, Kim W, Kim Y et al. Differential protein immunoexpression profiles in appendiceal mucinous neoplasms: a special reference to classification and predictive factors. *Mod Pathol.* 2009;22(8):1102-1112.
155. Jimenez W, Sardi A, Ledakis P, Nieroda C, Sittig M, Gushchin V. The role of VEGFR-2 expression in outcomes and survival of patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(12):1415-1422.
156. Logan-Collins J, Lowy A, Robinson-Smith T, Kumar S, Sussman J, James L et al. VEGF Expression Predicts Survival in Patients with Peritoneal Surface Metastases from Mucinous Adenocarcinoma of the Appendix and Colon. *Ann Surg Oncol.* 2007;15(3):738-744
157. Passot G, Bakrin N, Garnier L, Roux A, Vaudoyer D, Wallet F et al. Intraperitoneal vascular endothelial growth factor burden in peritoneal surface malignancies treated with curative intent: The first step before intraperitoneal anti-vascular endothelial growth factor treatment?. *Eur J Cancer.* 2014;50(4):722-730.

158. Levine, E., Blazer, D., Kim, M., Shen, P., Stewart, J., Guy, C. and Hsu, D. (2012). Gene Expression Profiling of Peritoneal Metastases from Appendiceal and Colon Cancer Demonstrates Unique Biologic Signatures and Predicts Patient Outcomes. *J Am Coll Surg*, 214(4):599-606.
159. Semino-Mora C, Testerman T, Liu H, Whitmire J, Studeman K, Jia Y et al. Antibiotic Treatment Decreases Microbial Burden Associated with Pseudomyxoma Peritonei and Affects β -Catenin Distribution. *Clin Cancer Res*. 2013;19(14):3966-3976.
160. Gilbreath J, Semino-Mora C, Friedline C, Liu H, Bodi K, McAvoy T et al. A core microbiome associated with the peritoneal tumors of pseudomyxoma peritonei. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):105.
161. Clinicaltrials.gov. Antibiotic Treatment and Long-term Outcomes of Patients With Pseudomyxoma Peritonei of Appendiceal Origin - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2015 [cited 15 August 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02387203>
162. Sørensen O, Flatmark K, Reed W, Wiig J, Dueland S, Giercksky K et al. Evaluation of complete cytoreductive surgery and two intraperitoneal chemotherapy techniques in pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(10):969-976.
163. Wagner P, Austin F, Maduekwe U, Mavanur A, Ramalingam L, Jones H et al. Extensive Cytoreductive Surgery for Appendiceal Carcinomatosis: Morbidity, Mortality, and Survival. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1056-1062.
164. Chua T, Liauw W, Saxena A, Al-Mohaimeed K, Fransi S, Zhao J et al. Evolution of locoregional treatment for peritoneal carcinomatosis: single-center experience of 308 procedures of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg*. 2011;201(2):149-156.

165. Sardi A, Jimenez W, Nieroda C, Sittig M, MacDonald R, Gushchin V. Repeated cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer: Analysis of survival outcomes. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(11):1207-1213.
166. Witkamp A, de Bree E, Kaag M, Boot H, Beijnen J, van Slooten G et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer.* 2001;37(8):979-984.
167. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salle B et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology.* 1994;41(2):124-129.
168. Portilla A, Shigeki K, Dario B, Marcello D. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):228-231.
169. Verwaal V, van Tinteren H, van Ruth S, Zoetmulder F. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg.* 2004;91(6):739-746.
170. Pelz J, Stojadinovic A, Nissan A, Hohenberger W, Esquivel J. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2009;99(1):9-15.
171. Chua T, Morris D, Esquivel J. Impact of the Peritoneal Surface Disease Severity Score on Survival in Patients with Colorectal Cancer Peritoneal Carcinomatosis Undergoing Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2009;17(5):1330-1336.

172. Esquivel J, Lowy A, Markman M, Chua T, Pelz J, Baratti D et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4195-4201.
173. Esquivel J, Garcia S, Hicken W, Seibel J, Shekitka K, Trout R. Evaluation of a new staging classification and a Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 229 patients with mucinous appendiceal neoplasms with or without peritoneal dissemination. *J Surg Oncol*. 2014;110(6):656-660.
174. Ahrq.gov. AHRQ.gov | Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ) [Internet]. 2015 [citado 15 Agosto 2015]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/>
175. González-Moreno S, Sugarbaker P. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg*. 2004;91(3):304-311.
176. McBride K, McFadden D, Osler T. Improved survival of patients with pseudomyxoma peritonei receiving intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res*. 2013;183(1):246-252.
177. Austin F, Mavanur A, Sathaiah M, Steel J, Lenzner D, Ramalingam L et al. Aggressive Management of Peritoneal Carcinomatosis from Mucinous Appendiceal Neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1386-1393.
178. Smeenk R, Verwaal V, Antonini N, Zoetmulder F. Survival Analysis of Pseudomyxoma Peritonei Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg*. 2007;245(1):104-109.

179. Metzger R, Bollschweiler E, Vallbohmer D, Maish M, DeMeester T, Holscher A. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality?. *Dis Esophagus*. 2004;17(4):310-314.
180. Markar S, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, Low D. Volume-Outcome Relationship in Surgery for Esophageal malignancy: Systematic Review and Meta-analysis 2000-2011. *J Gastrointest Surg*. 2011;16(5):1055-1063.
181. Gooiker G, van Gijn W, Wouters M, Post P, van de Velde C, Tollenaar R. Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg*. 2011;98(4):485-494.
182. Mullen J, Ribero D, Reddy S, Donadon M, Zorzi D, Gautam S et al. Hepatic Insufficiency and Mortality in 1,059 Noncirrhotic Patients Undergoing Major Hepatectomy. *J Am Coll Surg*. 2007;204(5):854-862.
183. Kneuert P, Pitt H, Bilimoria K, Smiley J, Cohen M, Ko C et al. Risk of Morbidity and Mortality Following Hepato-Pancreato-Biliary Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(9):1727-1735.
184. Cascales Campos P, Gil Martínez J, Galindo Fernández P, Gil Gómez E, Martínez Frutos I, Parrilla Paricio P. Perioperative fast track program in intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(6):543-548.
185. Foster JM, Gupta PK, Carreau JH, Grotz TE, Blas JV, Gatalica Z et al. Right hemicolectomy is not routinely indicated in pseudomyxoma peritonei. *Am Surg*. 2012;78(2):171-177.

186. Chua T, Liauw W, Zhao J, Morris D. Upfront Compared to Delayed Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei Is Associated With Considerably Lower Perioperative Morbidity and Recurrence Rate. *Ann Surg.* 2011;253(4):769-773.
187. van Oudheusden T, Braam H, Nienhuijs S, Wiezer M, van Ramshorst B, Luyer P et al. Poor outcome after cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal carcinomatosis with signet ring cell histology. *J Surg Oncol.* 2014;111(2):237-242.
188. Chua T, Liauw W, Morris D. Early recurrence of pseudomyxoma peritonei following treatment failure of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy is indicative of a poor survival outcome. *Int J Colorectal Dis.* 2011;27(3):381-389.
189. Sideris L, Mitchell A, Drolet P, Leblanc G, Leclerc YE, Dubé P. Surgical cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from the appendix. *Can J Surg.* 2009;52(2):135-141.
190. Lam J, McConnell Y, Rivard J, Temple W, Mack L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy + early postoperative intraperitoneal chemotherapy versus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy alone: assessment of survival outcomes for colorectal and high-grade appendiceal peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg.* 2015; [Publicación electrónica, pendiente publicar en revista]
191. Votanopoulos K, Ihemelandu C, Shen P, Stewart J, Russell G, Levine E. Outcomes of Repeat Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Peritoneal Surface Malignancy. *J Am Coll Surg.* 2012;215(3):412-417.
192. Vásquez Jimenez W. The learning curve of cytoreductive surgery and HIPEC: analysis of 324 procedures in a tertiary centre. Oral Presentation at 9th International Congress Of Peritoneal Surface Malignancies. Ámsterdam October,2014

193. Smeenk R, Verwaal V, Zoetmulder F. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg*. 2007;94(11):1408-1414.
194. Kusamura S, Baratti D, Virzi S, Bonomi S, Iusco D, Grassi A et al. Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: Analysis of two centres. *J Surg Oncol*. 2012;107(4):312-319.
195. Pelz J, Chua T, Esquivel J, Stojadinovic A, Doerfer J, Morris D et al. Evaluation of Best Supportive Care and Systemic Chemotherapy as Treatment Stratified according to the retrospective Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *BMC Cancer*. 2010;10(1):689.
196. Yoon W, Alame A, Berri R. Peritoneal Surface Disease Severity Score as a predictor of resectability in the treatment of peritoneal surface malignancies. *Am J Surg*. 2014;207(3):403-407.

ANEXOS

CV relacionado

Comunicaciones orales

- Tratamiento de la carcinomatosis colorrectal con HIPEC, ¿Oxaliplatino o Mitomicina C?-Avances en tratamiento radical en carcinomatosis peritoneal. Autor principal Congreso GECOP Córdoba, España 2011.
- Citorreducción más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en cáncer ovárico avanzado.-Avances en tratamiento radical en carcinomatosis peritoneal. Autor colaborador.Congreso GECOP Córdoba, España 2011.
- Adenocarcinoma gástrico con carcinomatosis peritoneal.Tratamiento con NIPS, citorreducción y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Autor colaborador. Avances en tratamiento radical en carcinomatosis peritoneal. Congreso GECOP Córdoba, España 2011.
- ¿Por qué dejamos de usar EPIC? Análisis de la seguridad y eficacia de la quimioterapia intraoperatoria postoperatoria precoz. Coautor. Avances en tratamiento radical en carcinomatosis peritoneal. Autor colaborador Congreso GECOP Córdoba, España 2011

Presentaciones en Poster

- Retroperitoneal pseudomixoma peritonei: A different behaviour, a different approach. Autor principal. World congress on peritoneal surface malignancies. Berlin, Germany 2012.
- Tratamiento de los tumores apendiculares mediante cirtorreducción y QIOH:¿qué citostático debemos usar: mitomicina C versus oxaliplatino/5FU? Avances en tratamiento

radical en carcinomatosis peritoneal. Congreso GECOP Córdoba, España 2011. Autor colaborador

- Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma: Upfront Therapy, First Recurrence or Later? World congress on peritoneal surface malignancies. Berlin, Germany 2012. Autor colaborador.

Estadística adicional

Estadística inferencial-factores pronósticos

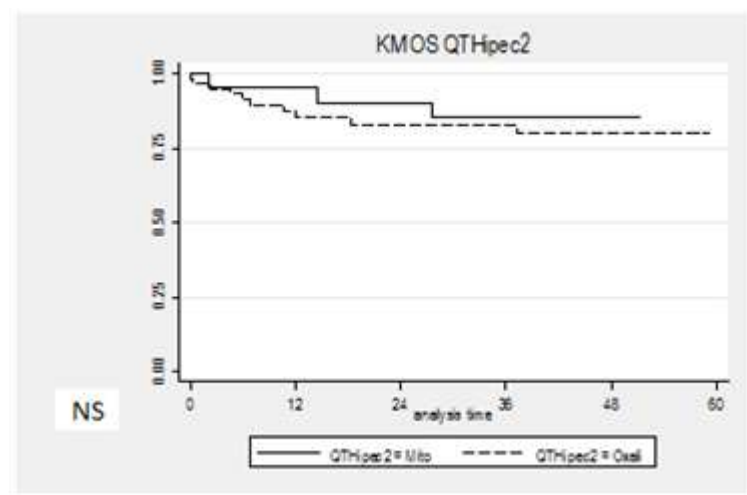


Fig 86: Supervivencia global empleando mitomicina C frente a Oxaliplatino como quimioterapico intraperitoneal

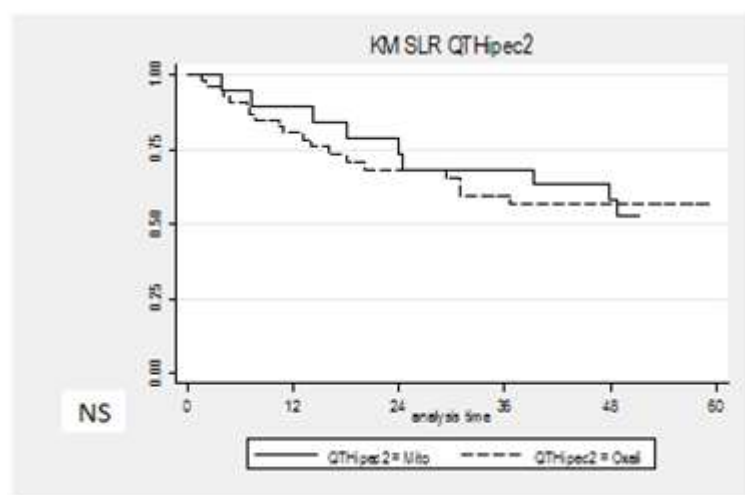


Fig 87: Supervivencia libre de enfermedad empleando mitomicina C frente a Oxaliplatino como quimioterápico intraperitoneal

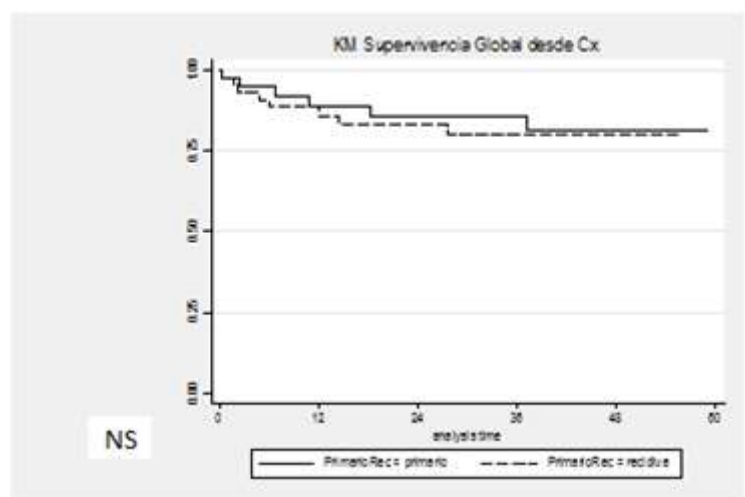


Fig 88: Supervivencia global tumor primario frente a recidiva

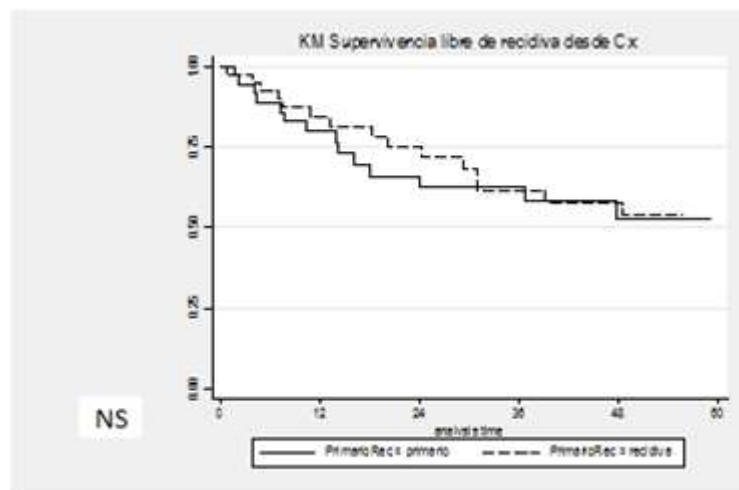


Fig 89: Supervivencia libre de enfermedad tumor primario frente a recidiva

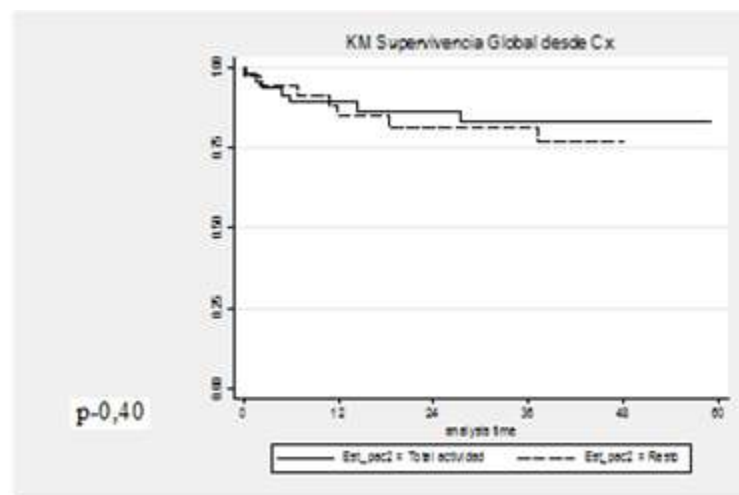


Fig 90: Supervivencia global PS=0 frente a PS>0

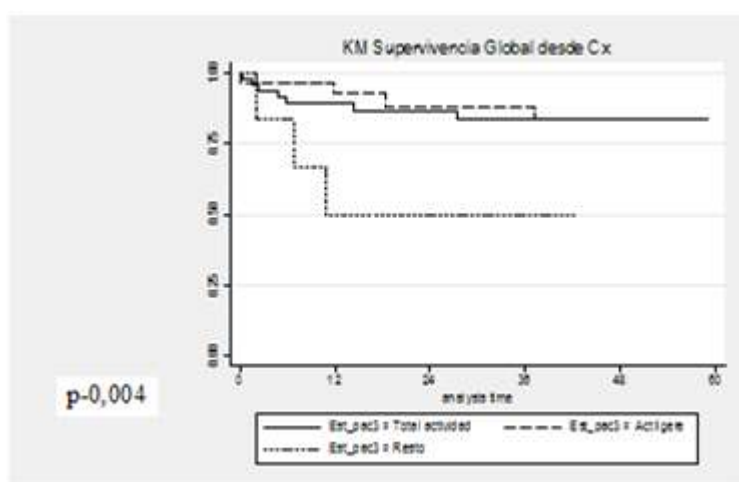


Fig 91: Supervivencia global PS=0 frente a PS=1 frente a PS>1

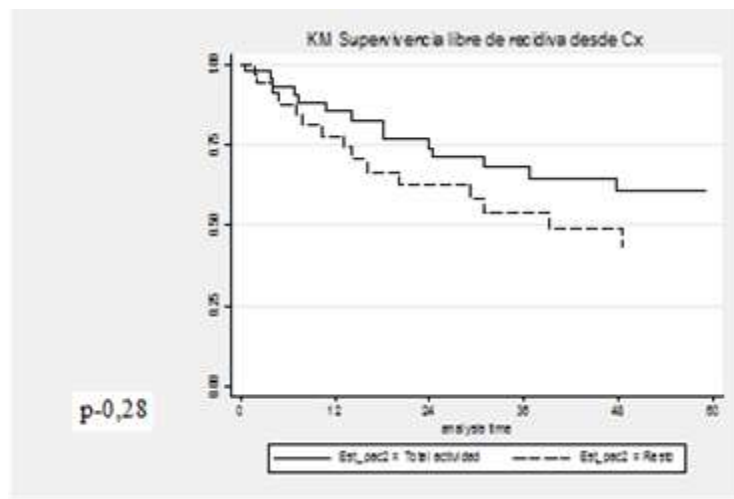


Fig 92: Supervivencia libre de enfermedad PS=0 frente a PS>0

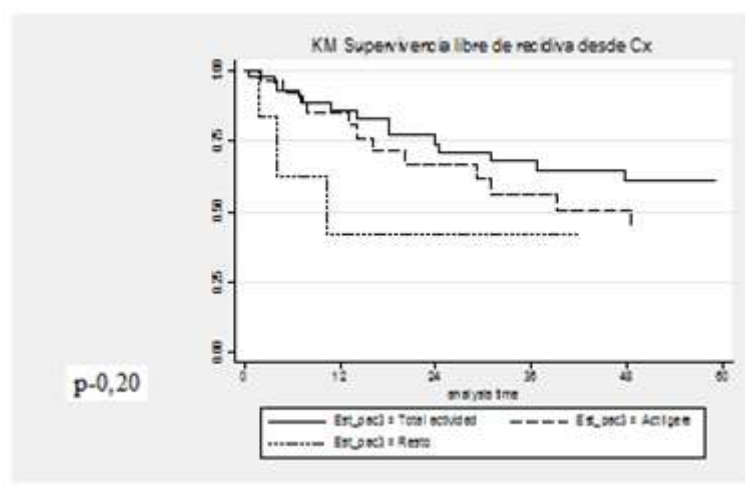


Fig 93: Supervivencia libre de enfermedad PS=0 frente a PS=1 frente a PS>1

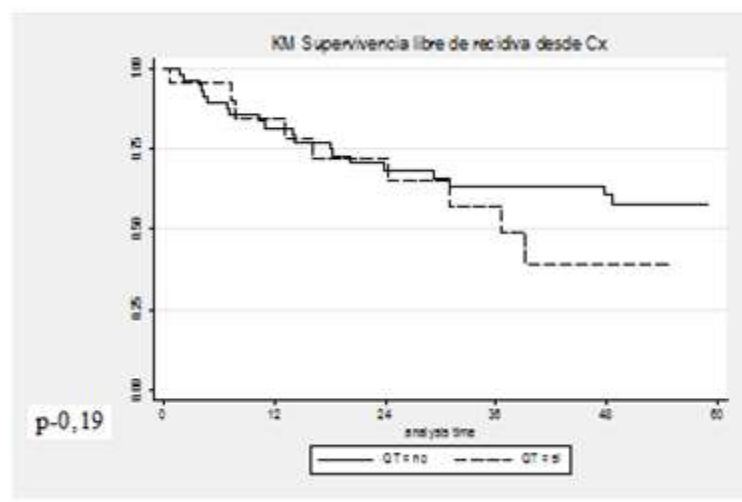


Fig 94: Supervivencia libre de enfermedad pacientes que recibieron QT preoperatoria frente a aquellos que no la recibieron

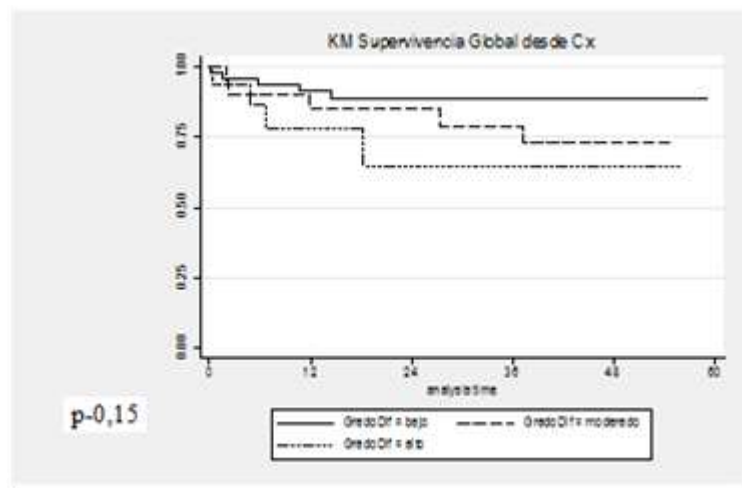


Fig 95: Supervivencia global pacientes con tumores de bajo grado frente a grado intermedio frente a alto grado

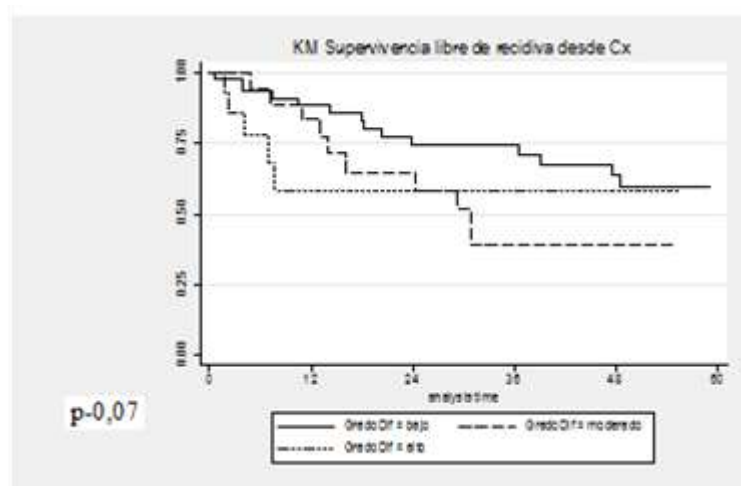


Fig 96: Supervivencia libre de enfermedad pacientes con tumores de bajo grado frente a grado intermedio frente a alto grado

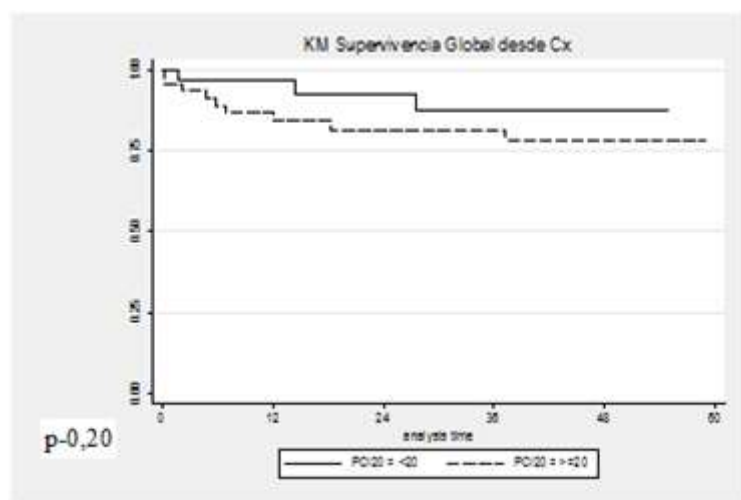


Fig 97: Supervivencia global pacientes con extensión peritoneal con PCI<20 frente a extensión peritoneal con PCI>20

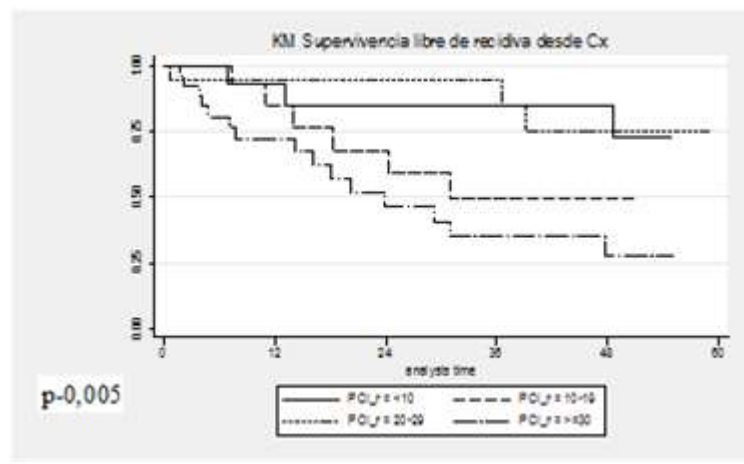


Fig 98: Supervivencia libre de enfermedad pacientes con extensión peritoneal con PCI 1-10 frente a PCI 11-20 frente a PCI 21-30 frente a PCI 31-39

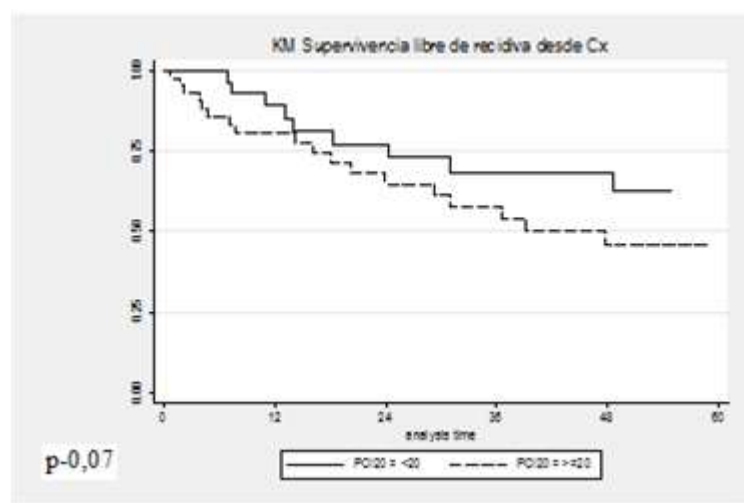


Fig 99: Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con extensión peritoneal con PCI<20 frente a extensión peritoneal con PCI>20

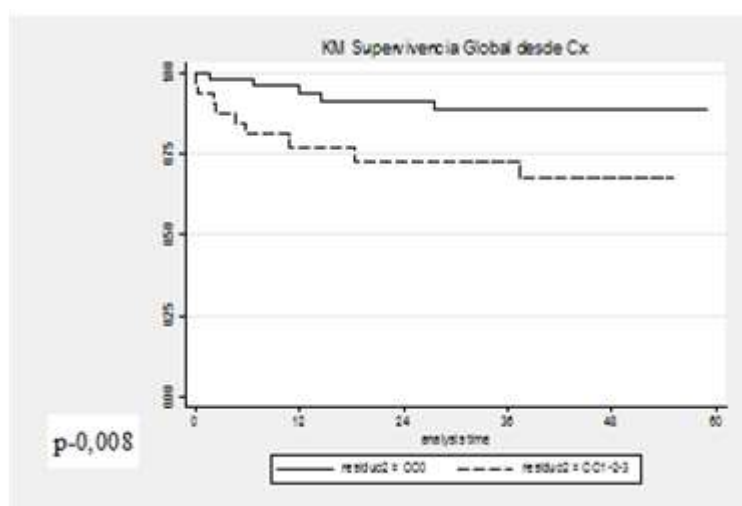


Fig 100: Supervivencia global pacientes con grado citorreducción CC0 frente a CC1-2-3

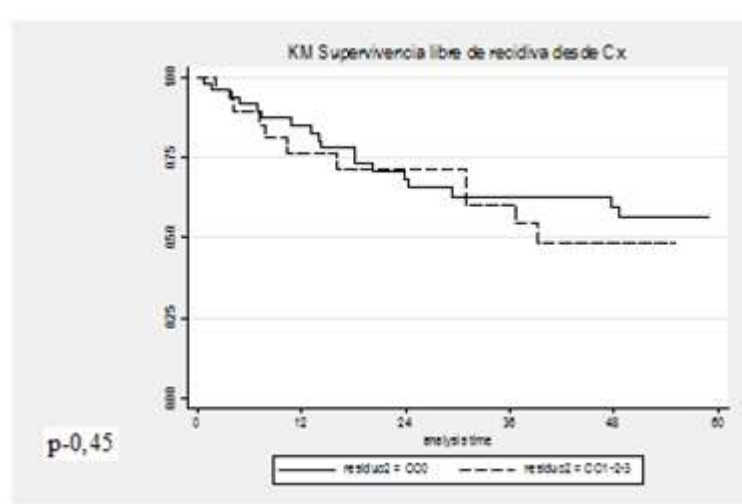


Fig 102: Supervivencia libre de enfermedad pacientes con grado citorreducción CC0 frente a CC1-2-3

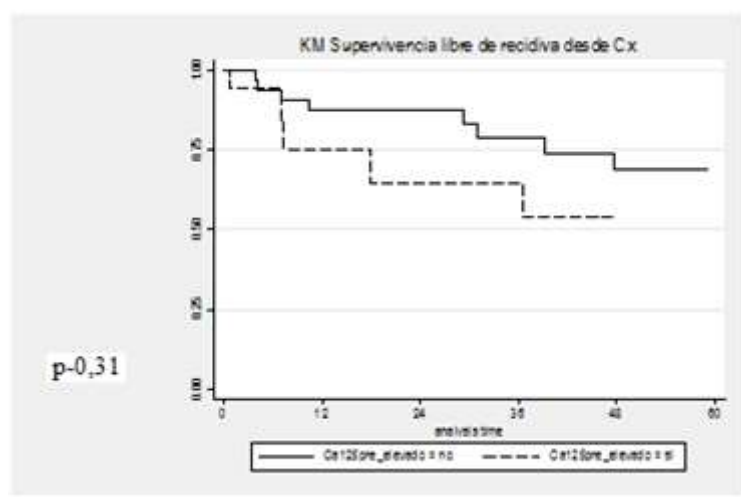


Fig 103: Supervivencia libre de enfermedad pacientes con CA125 normal frente a elevado

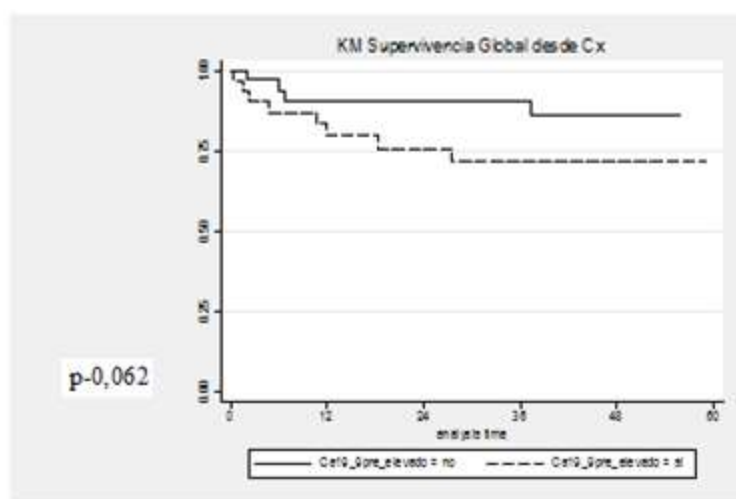


Fig 104: Supervivencia global pacientes con Ca19.9 normal frente a elevado

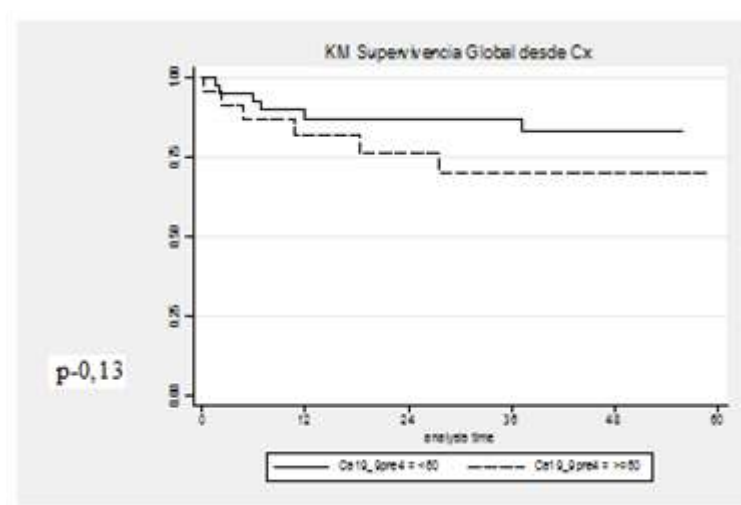


Fig 105: Supervivencia global pacientes con Ca19.9 <60Ui/ml frente a Ca19.9 >60Ui/ml

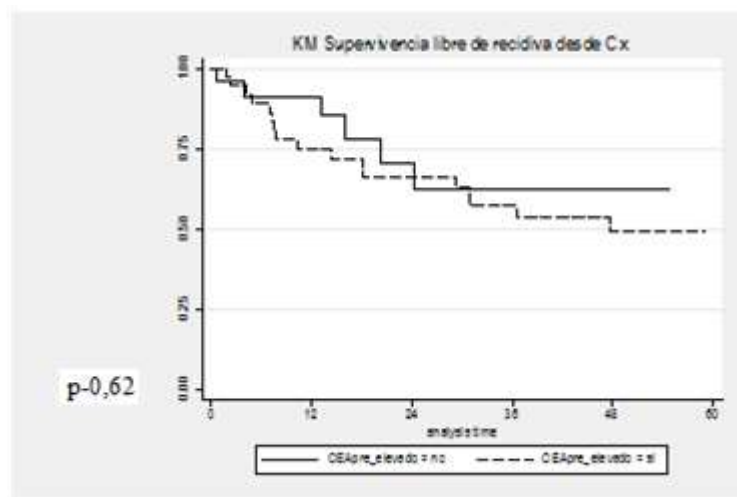


Fig 106: Supervivencia libre de enfermedad pacientes con CEA normal frente a elevado

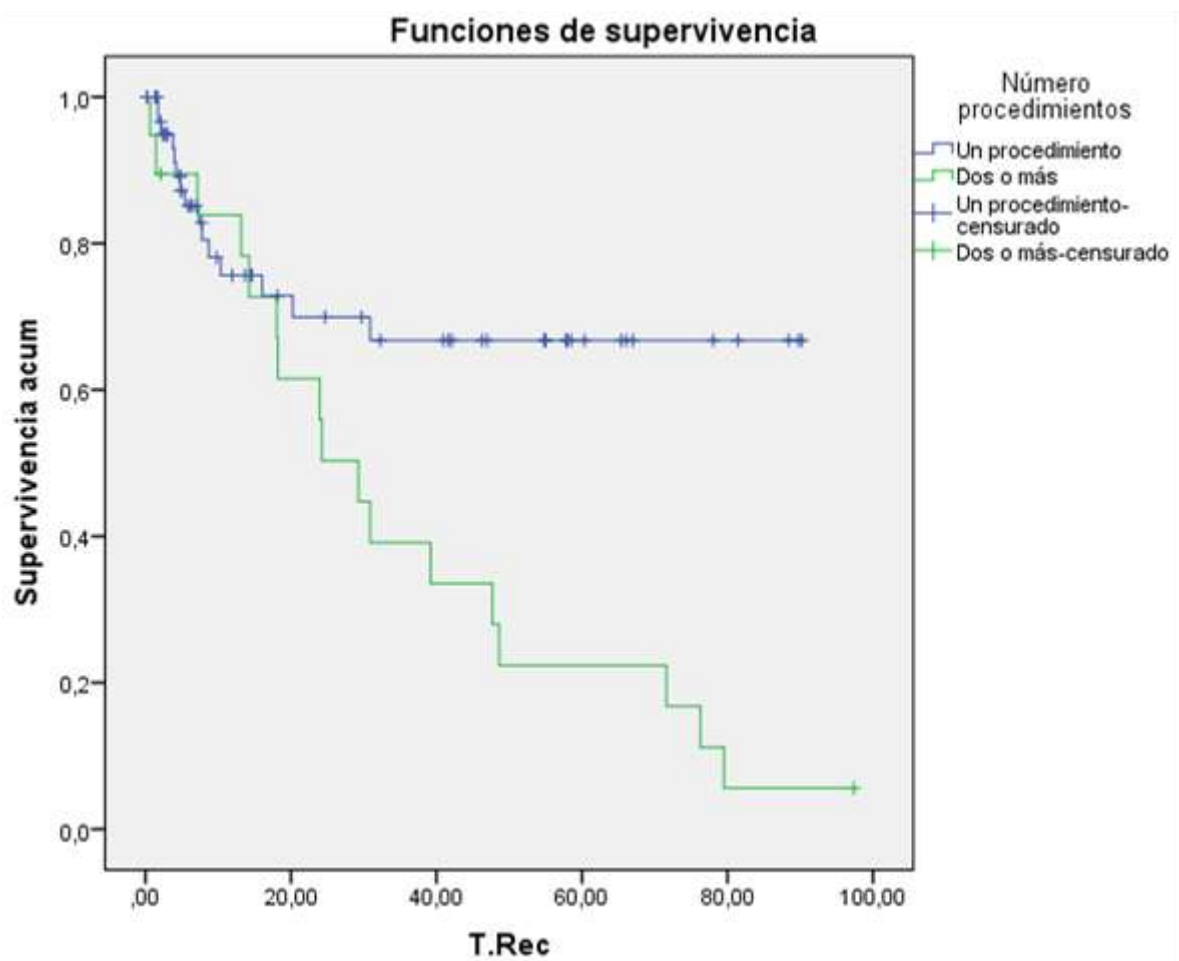


Fig 107: Supervivencia libre de enfermedad pacientes que recibieron un procedimiento de CR y HIPEC frente a los que requirieron cirugías adicionales por recidiva.

Estadística inferencial-relación marcadores elevados y extensión de enfermedad peritoneal

RECODE of PCI	Ca19_9pre_elevado		Total
	no	si	
<20	16	5	21
	76.19	23.81	100.00
	44.44	16.13	31.34
>=20	20	26	46
	43.48	56.52	100.00
	55.56	83.87	68.66
Total	36	31	67
	53.73	46.27	100.00
	100.00	100.00	100.00
Fisher's exact =			0.018
1-sided Fisher's exact =			0.012

Fig 108: Análisis Chi cuadrado relación Ca19.9 elevado y PCI>20

RECODE of PCI	Ca125pre_elevado		Total
	no	si	
<20	14	5	19
	73.68	26.32	100.00
	37.84	27.78	34.55
>=20	23	13	36
	63.89	36.11	100.00
	62.16	72.22	65.45
Total	37	18	55
	67.27	32.73	100.00
	100.00	100.00	100.00
Fisher's exact =			0.554
1-sided Fisher's exact =			0.336

Fig 109: Análisis Chi cuadrado relación CA125 elevado y PCI>20

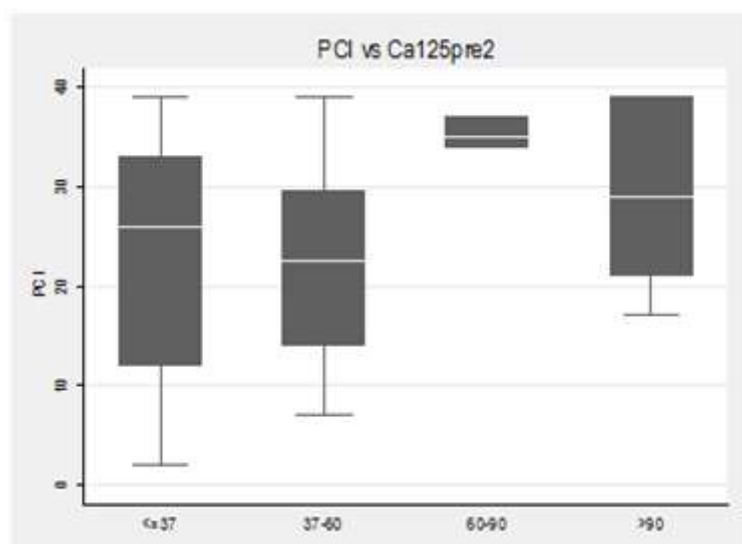


Fig 110: Gráfica que ilustra medianas de niveles de CA125 según distintos tramos de PCI

Estadística inferencial-evaluación curva aprendizaje

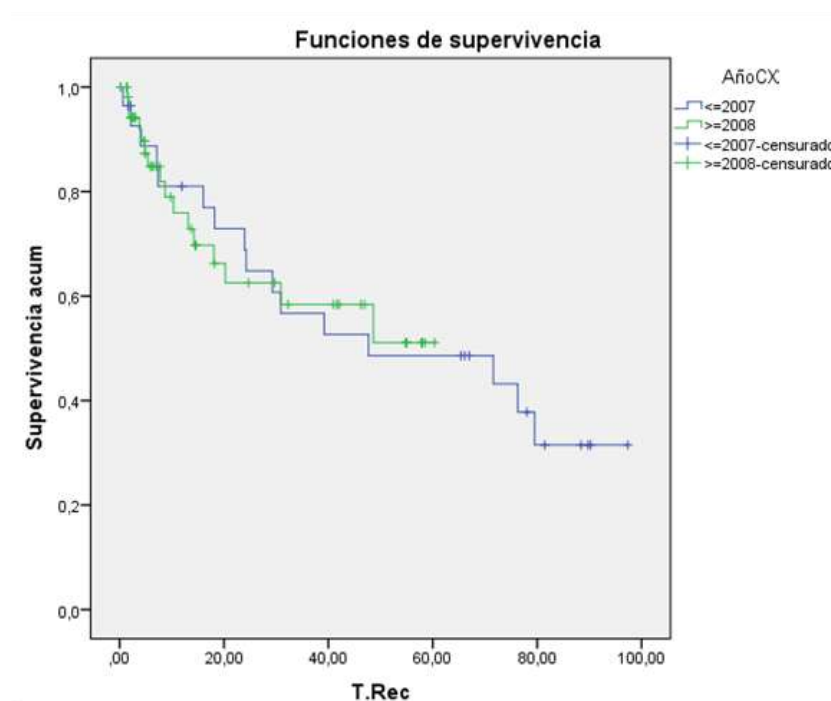


Fig 111: Supervivencia libre de enfermedad pacientes que fueron intervenidos en el primer periodo (2000-2007) frente a los que fueron intervenidos en el segundo periodo (2008-2014)

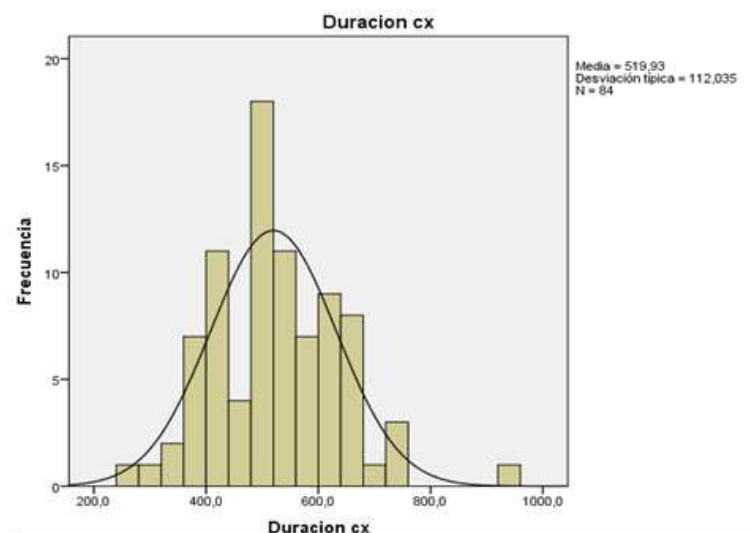


Fig 112: Distribución de duración cirugía (minutos)

Estadísticos de grupo					
	AñoCX2	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Duracion cx	<=2007	28	543,750	99,3462	18,7747
	>=2008	56	508,018	116,8904	15,6201

Fig 113: Medias de duración de intervención en primer periodo (2000-2007) y segundo periodo (2008-2014)

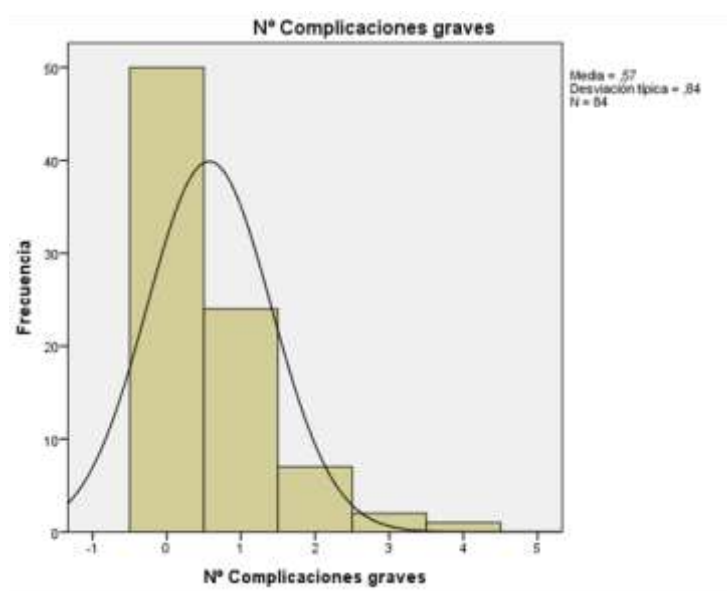


Fig 114: Distribución de número de complicaciones graves (CTCAEv4 III-V)

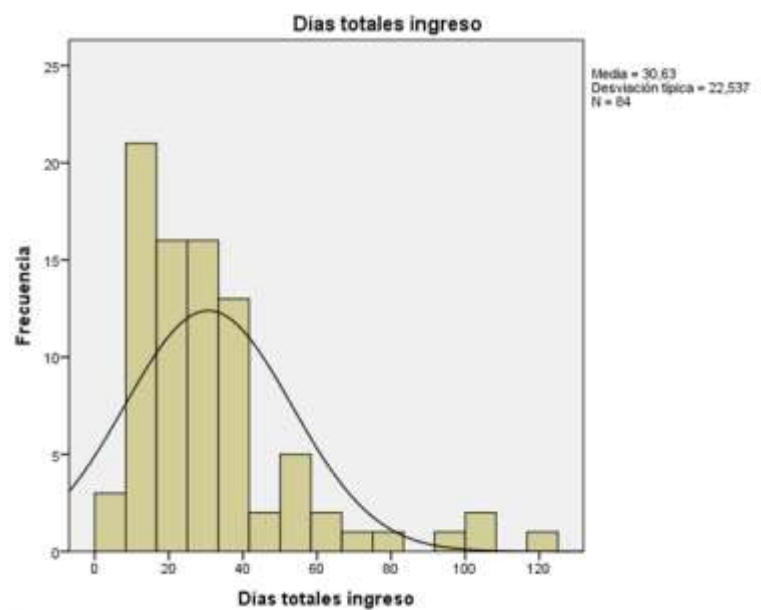


Fig 115: Distribución de duración ingreso (días)

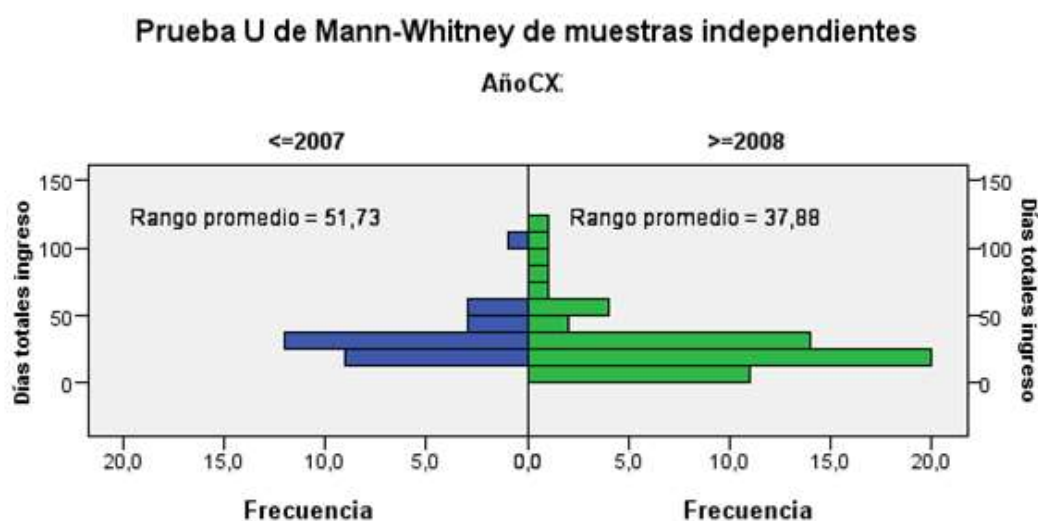


Fig. 116: Número de días de ingreso en los pacientes que fueron tratados entre el 2000 y el 2007 frente a los que fueron tratados entre 2008 y 2014

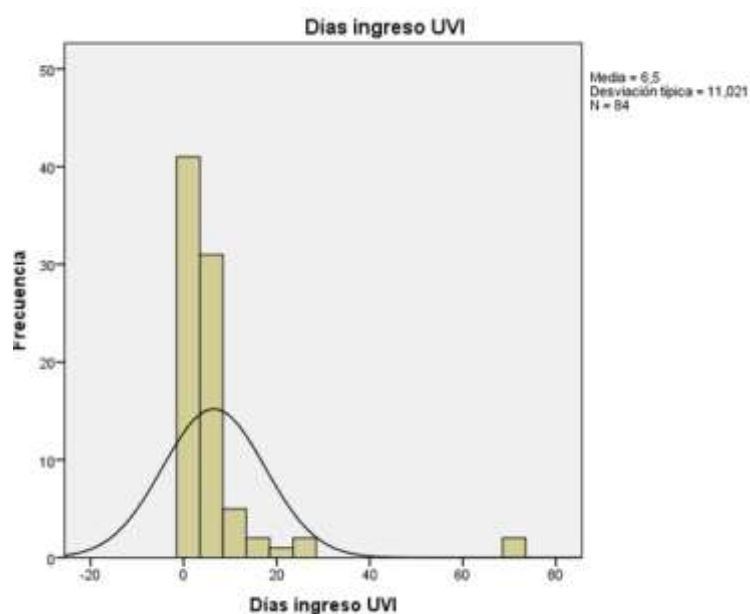


Fig 117: Distribución de duración ingreso en UVI (días)

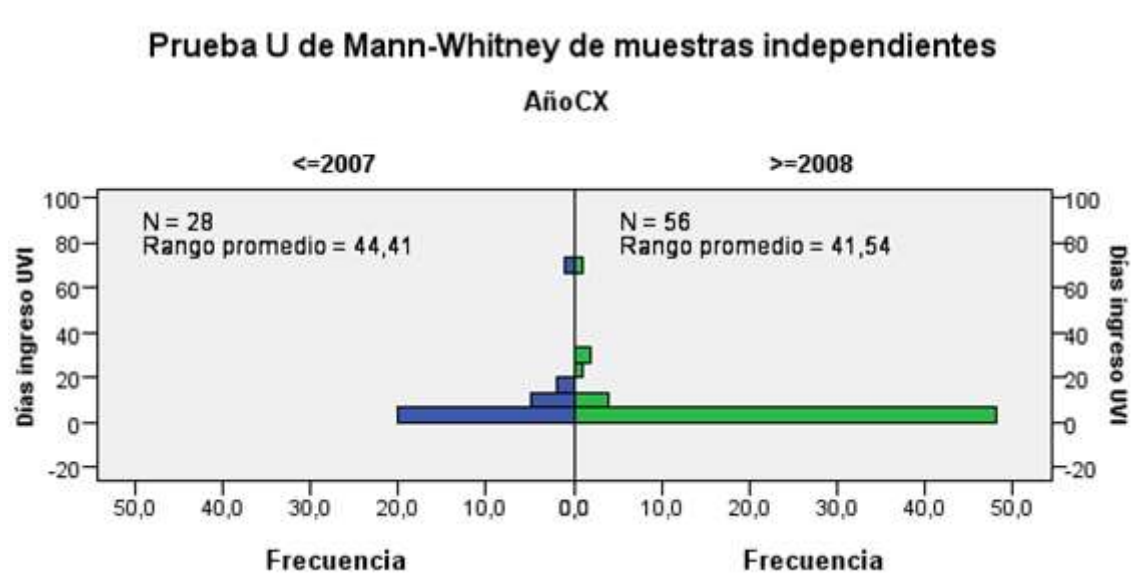


Fig. 118: Número de días de ingreso en UVI en los pacientes que fueron tratados entre el 2000 y el 2007 frente a los que fueron tratados entre 2008 y 2014

Estadística inferencial-supervivencia condicional

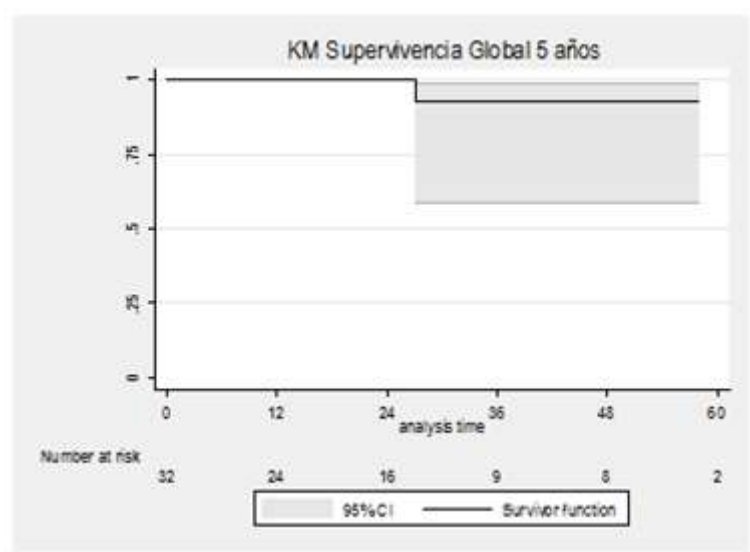


Fig. 119: Supervivencia condicional de los pacientes que se mantienen con vida tras 5 años desde la CR y HIPEC

